

**Adherencia a la Dieta Mediterránea, Nivel de Actividad Física y
Funcionalidad en Pacientes con Trastorno Bipolar:
un Estudio transversal.**

Alumno: Humberto Pizarro Amigo

Tutoras:

Dra Iria Grande

Dra Estela Salagre

Servicio de Psiquiatría y Psicología Hospital Clínic Barcelona, España.

IDIBAPS-Instituto de Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer

CIBERSAM-Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental

Programa de Trastornos Bipolares del IDIBAPS-Hospital Clínic i Provincial de Barcelona.

Director: Prof. Dr. Eduard Vieta



Índice

Resumen y Palabras Clave.....	3
1. Introducción.....	4
1.1. Generalidades del Trastorno Bipolar.....	4
1.2. Etiopatogenia del Trastorno Bipolar.....	4
1.3. Eje Intestino-Cerebro.....	5
1.4. Comorbilidades médicas y Mortalidad por causas naturales en el Trastorno Bipolar ..	6
1.5. Mecanismos comunes entre Trastorno Bipolar y patología Cardiovascular.....	7
1.6. Dieta Mediterránea.....	8
1.6.1. Adherencia a Dieta Mediterránea y Trastorno Bipolar.....	9
1.7. Actividad Física.....	10
1.7.1. Actividad Física y Trastorno Bipolar.....	11
1.8. Justificación.....	12
1.9. Pregunta de Investigación.....	13
2. Objetivos.....	14
3. Hipótesis.....	15
4. Material y Métodos.....	16
4.1. Generalidades.....	16
4.2. Variables.....	17
4.3. Análisis Estadístico Descriptivo e Inferencial.....	19
4.4. Aspectos Bioéticos y Legales.....	20
5. Resultados.....	22
5.1. Análisis Descriptivo.....	22
5.2. Análisis Inferencial.....	25
5.2.1. Funcionalidad.....	25
5.2.2. Adherencia a Dieta Mediterránea.....	28
5.2.3. Actividad Física.....	29
6. Discusión.....	30
6.1. Generalidades.....	30
6.2. Falta de Grupo Control y Principales Sesgos.....	30
6.3. Evaluación Transversal.....	32
6.4. Número de Participantes y Variables Distorsionadoras.....	33
6.5. Mediciones Complementarias.....	33
6.6. Implicancias de los Resultados.....	33
6.7. Conclusiones.....	34
7. Referencias.....	36
8. Agradecimientos.....	42
9. Anexos.....	43

Resumen

Antecedentes: En la etiopatogenia del Trastorno Bipolar (TB) interactúan factores genéticos, ambientales, de neurotransmisión, vías neurales, endocrinos, inflamatorios, oxidativos y de neuroplasticidad. Considerando la elevada morbilidad médica del TB, así como el efecto protector de la adherencia a la dieta mediterránea (AdhDM) y de la actividad física (AF) sobre la salud física y su implicación en procesos biológicos comunes, surge la interrogante acerca de la relación de estos factores con el curso clínico del TB.

Objetivos: Describir el grado de AdhDM, el nivel de AF y su relación con la Funcionalidad y otros factores de curso clínico en una muestra de pacientes con TB eutímicos.

Material y Métodos: Estudio transversal de 35 pacientes con TB eutímicos, se aplican escalas de AdhDM (MEDAS-Predimed), AF (IPAQ-sf) y Funcionalidad (FAST), además de variables de Bienestar (WHO-Five) y de curso clínico.

Resultados principales: El 60% de los participantes presenta baja AdhDM, mientras que el 80% presenta baja Funcionalidad y niveles de AF bajo o moderado. Los pacientes con baja Funcionalidad se ubicaron significativamente en los niveles bajo y moderado de AF ($p=0,02$) y el puntaje total de FAST se correlacionó significativamente con la AdhDM (i. correlación: $-0,54$; $p=0,001$) y con la AF (i. correlación: $-0,44$; $p=0,007$). El grado de AdhDM se correlacionó significativamente con la medida de Bienestar (i. correlación: $+0,34$; $p=0,03$).

Limitaciones: Diseño transversal, bajo número de participantes, falta de ajuste por variables de confusión.

Conclusiones: Resultados deben ser interpretados con cautela, pero confirman reportes de baja AdhDM y bajo nivel de AF en pacientes bipolares. La posible asociación entre estos factores con el grado de Funcionalidad y otras variables clínicas se apoyan en una base biológica y podrían ser relevantes para el tratamiento integral del TB, pero se requieren estudios prospectivos, controlados y de mayor escala para confirmar esta asociación.

Palabras Clave: dieta mediterránea, actividad física, funcionalidad, trastorno bipolar

1. Introducción

1.1. Generalidades.

El Trastorno Bipolar (TB) es una condición psiquiátrica recidivante que se caracteriza por períodos de ánimo depresivo o exaltado/irritable de duración variable, cuya prevalencia de vida se estima alrededor del 1% y hasta un 2,4 % en caso de considerar todo el espectro de la bipolaridad (Merikangas, 2011).

El diagnóstico del TB se basa en los episodios afectivos, es decir, cambios del estado de ánimo con síntomas asociados. Estos episodios afectivos pueden ser de tipo maníaco, hipomaníaco o depresivo, dependiendo del estado de ánimo predominante y la naturaleza de los síntomas asociados. La combinación entre el tipo de episodio afectivo y otros criterios relativos al trastorno, permitirá formular el diagnóstico del TB (Perlis, 2018).

El DSM-5 reconoce como requisito para el diagnóstico de Trastorno Bipolar I (TB I) el haber experimentado un episodio maníaco y la posibilidad de sufrir episodios hipomaníaco y depresivo mayor a lo largo de la vida. En cambio, para formular el diagnóstico de Trastorno Bipolar II (TB II), se requiere que la persona haya experimentado al menos un episodio hipomaníaco y un episodio depresivo mayor, pero nunca un episodio maníaco. Además, dentro de un espectro de posibles manifestaciones del TB, se reconocen otros diagnósticos como el Trastorno Ciclotímico, el TB inducido por sustancias/medicamentos, así como otras formas especificadas y no especificadas (APA, 2013). En el anexo Criterios DSM se enumeran los criterios diagnósticos para episodios maníaco, hipomaníaco y depresivo.

1.2. Etiopatogenia.

El Trastorno Bipolar presenta una etiopatogenia compleja, se reconoce una elevada heredabilidad de hasta un 85%, con factores de riesgo genéticos aportados por el desarrollo de los GWAS y otros tipos de estudios recientes (Ikeda, 2017). En este sentido, se propone un modelo multifactorial de interacción gen-ambiente, en el cual, la instalación y desarrollo del TB, se ven influidos por factores de riesgo ambiental, como los de tipo perinatal, eventos vitales estresores o el uso de sustancias o medicamentos, como los antidepresivos.

La fisiopatología del TB comprende planteamientos clásicos como los posibles desbalances en sistemas de neurotransmisores, como también alteraciones en función hormonal y de sistemas neuroendocrinos.

Actualmente, el interés se ha centrado en la modulación de la plasticidad sináptica y neural sobre áreas cerebrales específicas, como la corteza prefrontal, hipocampo, amígdala y otras áreas que forman parte del sistema límbico. Hallazgos relacionados con esta línea de investigación incluyen la pérdida de espinas dendríticas en la corteza prefrontal de

pacientes con TB y alteraciones de la interconectividad neuronal mediada por disfunción mitocondrial, neuroinflamación, oxidación, apoptosis y cambios epigenéticos.

Posibles mecanismos implicados en las alteraciones antes descritas, incluyen cambios en citoquinas inflamatorias, corticoesteroides, estrés oxidativo, neurotrofinas y neurogénesis. De esta manera, se verían alterados mecanismos relacionados con la regulación afectiva y la función cognitiva, elementos centrales dentro del fenotipo del TB (Grande, 2016; Vieta, 2018).

1.3. Eje Intestino-Cerebro.

Una línea de investigación reciente, que se encuentra conectada con tales hallazgos, es el Eje-Intestino-Cerebro (EIC), refiriéndose a las diversas formas de interacción bi-direccional entre la microbiota intestinal y el sistema nervioso, dentro del funcionamiento del organismo humano. Las alteraciones en la composición o concentración de la microbiota intestinal (disbiosis) podrían activar procesos inmuno-inflamatorios, cambiar la permeabilidad neuronal e influir sobre el stress oxidativo. La microbiota intestinal puede potencialmente afectar al cerebro a través de múltiples vías, como la modulación del Eje Hipotálamo-Hipófisis-adrenal (Forsythe 2012), la estimulación del nervio vago, la producción microbiana de metabolitos y neurotransmisores humanos y la estimulación del sistema inmune a través de cambios en la permeabilidad del epitelio intestinal (Bastianssen, 2019).

El microbioma es una comunidad ecológica dinámica de microorganismos, incluyendo bacterias, arquea, microbios eucariotes, hongos y virus, cada uno de ellos con su material genético, incorporando hasta 20 millones de genes propios, los cuales se comportan de manera dinámica, variando a través del tiempo según factores como la etapa del desarrollo humano o en respuesta al sistema inmune y factores extrínsecos, como la dieta u otras sustancias externas al organismo (Murtaza, 2017; Human Microbiome Project Consortium, 2012)

De manera recíproca, la disbiosis de la microbiota intestinal, puede influenciar el funcionamiento del organismo, por ejemplo, modular la respuesta inmune (Forsythe, 2010) o jugar un rol en una serie de patologías somáticas, como las enfermedades inflamatorias intestinales o la obesidad y sus consecuencias metabólicas (Koustick, 2014; Bouter, 2017).

1.4. Comorbilidades Médicas y Mortalidad por causas naturales en el TB

Los pacientes con TB presentan altas tasas de co-morbilidad médica y tasas estandarizadas de mortalidad por causas naturales significativamente mayores que la población general, principalmente de origen cardiovascular (CV).

En 2015, Kessing y colaboradores buscaron calcular la expectativa de vida “remanente” estratificada por cada década de vida desde los 15 a los 75 años, para todos sus pacientes calificados como población bajo control con diagnóstico de TB en tratamiento ambulatorio o cerrado en registros de salud daneses y luego lo compararon con los registros de la población general. Se reporta que los pacientes con TB ven reducida su expectativa de vida entre los 15 y los 90 años, confirmando una disminución de 12,7 en hombres y 8,9 años en mujeres. De este modo, calcularon que las causas naturales dan cuenta del 58% y 67% de años perdidos para hombres y mujeres respectivamente, contando desde los 15 años en adelante y que estos datos aumentan para hombres y mujeres de 45 años, dando cuenta del 74 y 80% respectivamente. Por lo tanto, la disminución de la expectativa de vida por causas naturales comienza en la adolescencia y aumenta en la adultez temprana y media (Kessing, 2015).

Diversos estudios apuntan a las patologías CV como la mayor causa de muerte en pacientes TB, quienes presentan casi el doble de riesgo de muerte por causas CV que la población general. En una revisión (Weiner, 2011) se analizaron las tasas estandarizadas de mortalidad (TEM) por causas CV en diversas poblaciones hospitalarias de pacientes con TB, encontrando valores entre 1.6 y 3.0, con un valor global de 1.89. De manera similar, la prevalencia del Síndrome metabólico en TB fluctuó entre 50-60% más que lo observado en la población general entre los diferentes estudios incluidos en tal revisión.

Otros estudios que han confirmado a la causa CV como la principal contribuidora a la elevada TEM por causas naturales en TB, hacen referenciatambién a las causas respiratoria, cerebro vascular y endocrina (Roshanaei-Moghaddam, 2009; Morris, 2005).

En términos generales, esta elevada morbimortalidad en TB se podría explicar por la presencia de factores de riesgo CV tradicionales, un sub-óptimo estilo de vida, que incluiría un bajo nivel de actividad física, aspectos nutricionales, uso de sustancias, tabaquismo, la medicación psiquiátrica e incluso el menor acceso a tratamientos adecuados provistos por los sistemas médicos de salud (Hayes, 2015; Angst, 2002)

No obstante, al tomar en cuenta la evidencia acerca de poblaciones sin tratamiento, como la elevada carga de factores de riesgo CV, incluso previo a la aparición de los tratamientos modernos con antipsicóticos atípicos (Weiner, 2011), la concurrencia de enfermedad CV y factores de riesgo CV de manera más temprana que en la población general (Kessing, 2015), el hecho de que el exceso de mortalidad asociado a causas naturales sea mayor en pacientes con TB que tienen un familiar de primer grado con antecedente de hospitalizaciones

psiquiátricas (Laursen, 2007), que se mantenga el mismo aumento en el riesgo de muerte en comparación con población general a través de las décadas de seguimiento (Hayes, 2015), son todos aspectos que han llevado a plantear que habrían factores inherentes al TB influyendo en el riesgo CV de estos pacientes.

En este sentido, se han propuesto diversos modelos para explicar esta relación, basados principalmente en una inflamación crónica de bajo grado, ligada recíprocamente al síndrome metabólico y que tendría a su base una disfunción en mecanismos implicados en la inmunidad y la inflamación (SayuriYamagata,2017).

1.5. Mecanismos comunes entre TB y patología CV.

En la relación específica entre TB y patología CV, se han propuesto los siguientes mecanismos comunes:

Inflamación: distintas citoquinas como Factor de Necrosis Tumoral- α (TNF- α), Proteína C Reactiva (PCR), Interleuquina-6 (IL-6) se elevan durante fases activas del TB y también forman parte de la fisiopatología de la Aterosclerosis. Este aspecto cobra mayor relevancia al considerar que la inflamación es el único proceso predictor de enfermedad CV independiente de los factores de riesgo CV.

Stress oxidativo (SO) y disfunción mitocondrial: se describe un desbalance en especies oxidantes y antioxidantes que llevan al stress oxidativo. Estas especies oxidantes reactivas causan daño a lípidos, proteínas y DNA. Respecto a la fisiopatología del TB, se ha pesquisado un aumento de SO en corteza prefrontal de pacientes fallecidos con antecedente de TB y el hecho de que se produzca una elevación de marcadores de SO en fases agudas del TB, podrían contribuir a la disfunción endotelial a través de la interacción de especies reactivas de oxígeno con óxido Nítrico derivado del endotelio.

Neurotrofinas: el BDNF o Factor Neurotrófico derivado del cerebro, se encuentra disminuido en fases agudas del TB, al igual que en enfermedades CV. El BDNF cumple un rol en la prevención CV a través de participar en la angiogénesis y procesos de revascularización. Conjuntamente, se describen elevaciones de BDNF en casos de aterosclerosis coronaria y el polimorfismo del BDNF Val66Met se ha reportado tanto en TB, como en patología CV (Goldstein, 2015).

Completando este modelo multifactorial que ligaría bi-direccionalmente al TB con sus comorbilidades de tipo CV y otras condiciones frecuentes, como los trastornos autoinmunes, la obesidad o la diabetes, encontramos una interacción entre factores de riesgo genético, estrés psicosocial, uso de sustancias, y cambios en la microbiota intestinal, todo mediado por la disfunción inflamatoria e inmune que representaría una vía común para estas condiciones médicas y psíquicas. Así, los episodios anímicos podrían ser conceptualizados como una reacción inflamatoria/inmune, convirtiendo a la inflamación sistémica en un

blanco para prevenir y tratar tanto las comorbilidades médicas generales en TB, como para favorecer el curso del propio TB, cobrando relevancia la prevención de disfunción metabólica iatrogénica, la práctica de actividad física (AF) y la mantención de un patrón dietético adecuado y saludable que además colabore con el balance de la microbiota intestinal (SayuriYamagata,2017).

1.6. Dieta Mediterránea

Para definir un patrón dietario, existen variadas modalidades, como lo son las descripciones generales, los sistemas de puntuación “a priori”, la conformación de un patrón dietario “a posteriori” o según el contenido de comidas y nutrientes.

Davis y colaboradores revisaron las distintas definiciones que ha recibido la Dieta Mediterránea (DM). Una manera de hacerlo, ha sido en razón de sus componentes principales, como la elevada ingesta de aceite de oliva extra virgen prensado en frío, vegetales de hoja verde, frutas, cereales, nueces, legumbres, moderadas cantidades de pescado y otras carnes, productos lácteos y vino tinto, así como bajas cantidades de huevos y dulces. Este tipo de definiciones basadas en la descripción general suele adolecer de especificidad entre los diferentes estudios.

Una forma de establecer cantidades recomendadas de manera algo más objetiva, son las pirámides alimentarias, de las cuales existen numerosas para DM, donde se indican para cada tipo de alimento, las cantidades y frecuencias de consumo recomendado.

Las descripciones basadas en los gramos ingeridos de cada alimento o grupo de ellos, se suelen realizar sobre grupos poblacionales y para ello se implementan cuestionarios de frecuencia alimentaria, llevando a establecer definiciones amplias respecto a los rangos de cantidades ingeridas de cada alimento en la DM.

Al revisar los diferentes estudios que han buscado definir la DM a través de los nutrientes que la componen, los autores concluyeron que, de manera global, la DM contiene 9.3 MegaJoule/día y provee un 37% de energía de la grasa total, 19% desde ácidos grasos monoinsaturados, 5% desde ácidos grasos poliinsaturados, 9% de ácidos grasos saturados, 15% desde proteínas y 43% desde carbohidratos.

En esta misma línea, especial atención se ha prestado a los compuestos bioactivos de la DM, es decir, sustancias no-nutritivas que confieren beneficios a la salud (por ej. Propiedades anti-oxidantes in vitro), que incluye los compuestos polifenólicos (por ej. Flavonoides) y fitoesteroles. El contenido promedio de flavonoides entre 4 estudios de DM, fue 344.9 mg/día (Davis, 2015).

Los sistemas de definición a priori simplifican el análisis de adherencia a una dieta en relación a los objetivos primarios sobre la salud, lo cual resulta de gran aplicabilidad frente a un concepto con múltiples definiciones, como lo es la DM.

Un instrumento de puntuación para cuantificar la adherencia a la dieta Mediterránea (AdhDM) es la escala de 14 puntos MEDAS (Mediterranean Diet Adherence Screener), validada en medio español y utilizada en el estudio Predimed o Prevención con Dieta Mediterránea (Schröder, 2011).

La DM se ha asociado con desenlaces beneficiosos sobre la salud CV. En la revisión y meta-análisis de estudios prospectivos llevados a cabo por Sofi y colaboradores, se concluyó que el grado de AdhDM, se asocia con disminuciones en importantes desenlaces en salud, como reducción del riesgo relativo de mortalidad global, la incidencia y mortalidad por causas CV, neoplásicas y por enfermedades neurodegenerativas (Sofi, 2010).

Numerosos análisis primarios y secundarios provenientes de estudio Predimed han aportado evidencia acerca de AdhDM y la disminución del coeficiente de riesgo para morbimortalidad CV, disminución de la incidencia de Diabetes Mellitus (Martínez-González, 2015), síndrome metabólico, enfermedad arterial periférica y fibrilación auricular (Ros, 2017).

Entre los mecanismos mediante los cuales la DM ejercería sus efectos beneficiosos sobre la salud, se han propuesto la capacidad anti-oxidante no-enzimática (Zamora-Ros, 2013; Mitjavila, 2013), un efecto anti-inflamatorio sobre el sistema cardiovascular de pacientes de riesgo CV, al regular a la baja los niveles séricos de citoquinas pro-inflamatorias, como IL-6 y PCR, además de disminuir la concentración de moléculas de adhesión en monocitos y endotelio, todos marcadores de riesgo de aterosclerosis (Mireia, 2012). La disminución en las cifras de presión arterial sistólica y diastólica asociadas a la AdhDM, se correlacionan significativamente con la ingesta de polifenoles y el aumento correlativo de producción de óxido nítrico (Medina-Remón, 2015). También se ha asociado con una tendencia, aunque significativa en pacientes con Depresión Mayor activa y no significativa en población general, de aumento de los niveles de BDNF (Sánchez-Villegas, 2011). Además, el grado de AdhDM se asocia con un aumento en los niveles de metabolitos provenientes de la microbiota intestinal, como los ácidos grasos de cadena corta, y ciertas especies, como *Provetella* bacteria y otros Firmicutes, de hecho, se propone que el efecto beneficioso de la DM estaría potencialmente ligado al aumento en *Lactobacillus*, *Bifidubacterium*, *Provetella* bacteria y disminución de *Clostridium* (Madore, 2020).

1.6.1. Adherencia a DM y Trastorno Bipolar

Respecto al efecto que la AdhDM pueda tener sobre el curso del TB, cabe considerar que, si la DM favorece el desenlace de las comorbilidades médicas en el TB, indirectamente sería un agente favorecedor sobre el curso del TB, por ejemplo, en la revisión de Lopresti y Jacka, los pacientes que poseen un diagnóstico comórbido de Diabetes Mellitus Tipo 2 o de insulínresistencia, presentan tres veces mayores posibilidades de presentar un curso crónico del TB, en comparación con pacientes euglicémicos. De manera similar, la

comorbilidad con obesidad e hipertensión se asoció a menores habilidades cognitivas en pacientes bipolares y el riesgo de suicidio es mayor en pacientes bipolares con obesidad (Lopresti y Jacka, 2015).

No obstante, la literatura referente al efecto directo de la AdhDM sobre el curso clínico del TB es escasa. La mayoría de los estudios se han enfocado en investigar la relación entre AdhDM y Trastorno Depresivo mayor (TDM), comprobando una disminución del riesgo de presentar sintomatología depresiva en quienes adhieren a este patrón alimentario (Molendijk, 2018; Sánchez-Villegas, 2019; Bayes, 2020).

En el estudio de Łojko y colaboradores, se describió que los pacientes bipolares presentaban una menor AdhDM que sus controles, en cambio se estableció por métodos “a posteriori”, que seguían cuatro patrones alimentarios predominantes, específicamente los patrones “occidental”, “snacks no saludables”, “pro-carbohidratos saludables” y “papas y carnes” (Łojko, 2019).

Bauer y colaboradores revisaron los estudios que reportan intervenciones dietéticas con pacientes bipolares, concluyendo que la mayoría presentan limitaciones en diseño y tamaño, además, las intervenciones alimentarias están incorporadas dentro de un plan integral dirigido a favorecer estilos de vida saludables y los desenlaces clínicos se enfocan en IMC, presión arterial, analíticas relacionadas con el síndrome metabólico o el propio cambio en los hábitos alimentarios (Bauer, 2016).

1.7. Actividad Física

Al igual que la AdhDM, el nivel de actividad física (AF) se ha asociado con la prevención del síndrome metabólico, disminución de marcadores de riesgo CV e incluso de disminución del riesgo de TDM en quienes presentan altos niveles de AF (Gallardo-Alfaro, 2020).

De hecho, se ha reportado que un estilo de vida activo se asocia con menor sintomatología depresiva; en esta misma línea, hallazgos empíricos indican que el riesgo de depresión es menor en adultos obesos o en sobrepeso que practican AF moderada o vigorosa y que incluso se ha considerado que las intervenciones de AF supervisada y no supervisadas ejercen un efecto inhibitorio sobre la sintomatología depresiva de adultos con y sin TDM clínicamente diagnosticado (Lopresti, 2013).

En todo caso, existe gran heterogeneidad en el diseño de los estudios que evalúan la asociación entre AF y trastornos psiquiátricos, en este sentido, un aspecto importante a considerar, es la forma en que se cuantifica la AF, ya que la cantidad, calidad, duración, ambiente y supervisión, son algunos de los aspectos a considerar.

Si bien existen sistemas modernos, como acelerómetros asociados a teléfonos inteligentes, la OMS ha dispuesto cuestionarios confiables de AF para ser utilizados en encuestas poblacionales y estudios clínicos, que permiten calificar al usuario de acuerdo a su nivel de

AF. De acuerdo con esta propuesta, también se han emitido recomendaciones de nivel de AF para la población general (Briguglio, 2020).

La encuesta IPAQ (International Psysical Activity Questionnaire-short form) propuesta por la OMS, ha sido validada en medio español y se considera una herramienta efectiva y de fácil aplicación para la evaluación y cuantificación de los niveles de AF en estudios poblacionales que no requieren información detallada acerca de las características de la AF realizada a nivel individual (Mantilla Toloza, 2007).

1.7.1. Actividad Física y Trastorno Bipolar

Un ejemplo de la cuantificación de la capacidad de ejercitación funcional y del nivel de AF en adolescentes con TB fue el estudio piloto desarrollado por Vancampfort y colaboradores, quienes utilizaron un test de ejercicio físico y la escala IPAQ en su versión larga, concluyendo que los pacientes con TB presentan menor capacidad de ejercitación y menor nivel de AF que los controles pareados por edad, IMC y sexo. Cabe mencionar que la escala IPAQ permite a los investigadores determinar un indicador continuo a través de los mets/minuto/semana (metabolic equivalent of task) que se calculan según el tipo de AF realizada, su duración y frecuencia a lo largo de la semana previa (Vancampfort, 2015).

Al revisar la relación entre depresión Bipolar y deterioro cognitivo, Depp y colaboradores reportan que, a pesar de reconocer el rol de la AF sobre procesos inflamatorios, metabolismo, sintomatología depresiva y funciones cognitivas, la mayoría de las investigaciones concluyen que son necesarios más estudios bien diseñados, para fortalecer la evidencia disponible (Depp, 2016).

Un meta-análisis determinó que los pacientes con TB son más sedentarios que los pacientes con Esquizofrenia (EQZ), TDM o los controles sanos. Además, los pacientes con enfermedades mentales graves como grupo, presentaron menos tendencia a realizar AF moderada o vigorosa, pero al comparar TB con los otros dos trastornos mentales, se concluyó que los pacientes bipolares realizan más AF moderada y vigorosa que los pacientes con EQZ o TDM (Vancampfort, 2017). Este hallazgo podría relacionarse con los resultados de Sylvia y colaboradores, quienes, en un estudio transversal, concluyeron que un bajo nivel de AF en pacientes bipolares se asociaba con síntomas depresivos y que un elevado nivel de AF, lo hacía con síntomas maníacos activos (Sylvia, 2013). Se requiere mayor investigación para determinar si la práctica de AF pueda tener un efecto nocivo sobre pacientes con TB, facilitando sintomatología hipomaníaca (Wright, 2012).

En su proyecto NEW Tx (Nutrition, Exrecise and Wellness treatment), Sylvia, y colaboradores pusieron en marcha un programa integral dirigido a que los pacientes bipolares puedan adoptar un estilo de vida saludable, los pacientes mostraron elevados

niveles de satisfacción, así como mejoría significativa de la sintomatología depresiva y funcionamiento global (Sylvia, 2019).

Un enfoque interesante es el propuesto por Melanie Ashton y colaboradores, al investigar cómo el nivel de AF puede ser predictor del desenlace clínico dentro de un ensayo nutracéutico. Los pacientes con Depresión Bipolar en tratamiento combinado n-acetilcisteína/nutracéuticos que según la forma breve de la escala IPAQ realizaban mayor AF, tuvieron mayor reducción de síntomas de depresión bipolar, y el nivel de AF se asoció con una mayor recuperación en funcionalidad social y ocupacional, independiente de la rama del estudio en que se encontraban (Ashton, 2019).

Entre los mecanismos propuestos como mediadores de los efectos de la AF sobre los trastornos del ánimo, se encuentra la modulación de sustratos comunes de la neuroplasticidad, como la optimización de los niveles y función del BDNF en hipocampo, modulación de neurotransmisión monoaminérgica, aumento en liberación de α endorfinas, incremento en número y funcionamiento sináptico, neurogénesis, atenuación de los procesos inflamatorios (como regular los niveles de IL-6 y TNF- α), atenuar la desregulación del eje Hipotálamo-hipófisis-adrenal, disminuir los niveles de especies reactivas de oxígeno y aumentar la adaptabilidad global a la peroxidación lipídica inducida por tales moléculas. Del punto de vista genético, señales provenientes de la AF parecen alterar la expresión genética, en modelos pre-clínicos se ha observado que la AF puede revertir ciertos procesos, como la supresión del gen promotor de BDNF por metilación de histona H3K27 inducida por stress y que la AF puede proteger del acortamiento de telómeros (Phillips, 2017; Thompson, 2015). Todos estos hallazgos derivan de estudios clínicos y pre-clínicos, la mayoría en TDM, sin embargo, obedecen a procesos que han sido implicados igualmente en la etiopatogenia del TB (Vieta, 2018).

1.8. Justificación

A la luz de la información expuesta, consideramos que relación bi-direccional entre la etiopatogenia del TB y la elevada morbi-mortalidad médica en TB, considerando los elementos comunes propuestos como mediadores de ambos procesos, permite justificar la investigación acerca de los elementos que juegan un rol en esta interrelación.

En este sentido, el patrón dietético y el nivel de actividad física representan dos factores que estarían implicados en la evolución de la morbimortalidad asociada a las condiciones médicas en TB, en la influencia de éstas sobre la evolución clínica del trastorno y en el curso del TB, por un posible efecto directo sobre éste. No obstante, la evidencia al respecto sigue siendo limitada, sobre todo respecto a este último punto.

Debido a lo anterior, es que resulta motivante profundizar en la investigación acerca de la relación entre AdhDM y AF con factores propios del curso clínico del TB, dentro de los

cuales, la Funcionalidad se considera una medida de la capacidad del paciente bipolar de mantener un rendimiento psicosocial, la cual se ha asociado con variables sociodemográficas, clínicas y neurocognitivas. En la actualidad se están implementando intervenciones que incorporan aspectos dietéticos y de actividad física para favorecer la Funcionalidad en pacientes bipolares (Bonnín, 2019), por lo que reforzar la evidencia disponible al respecto, resultaría deseable en términos de validar estas intervenciones. Otros aspectos relacionados interesantes de considerar, es la posible relación de estos factores con el Bienestar subjetivo, los trastornos alimentarios en TB y otras variables de curso clínico, como la sintomatología sub-sindromática, la ideación suicida o el número de hospitalizaciones.

El presente trabajo es un estudio descriptivo transversal que surge como aproximación inicial al tema de investigación, propuesto por el estudio **“Patrones de alimentación y su relación con la actividad física, el síndrome metabólico y el curso de la enfermedad en pacientes con Trastorno Bipolar”**, el cual, a su vez, se enmarca dentro del proyecto **“Relación entre microbiota intestinal y trastornos afectivos”**. Este reporte transversal sólo permite presentar posibles asociaciones entre variables sin establecer causalidad ni direccionalidad de la misma, sin embargo, puede representar un punto de partida para la planificación de investigación longitudinal, controlada y analítica propiamente tal, como lo es el proyecto principal del cual forma parte.

1.9. Pregunta de Investigación

Nos preguntamos cuál es el grado de Adherencia a la Dieta Mediterránea y cuál es el nivel de Actividad Física llevada a cabo por los pacientes con Trastorno Bipolar eutímicos y si estos factores presentan alguna relación con diversos indicadores clínicos, primariamente la Funcionalidad, secundariamente el Bienestar, además de otros parámetros psicopatológicos como la sintomatología afectiva subsindromática, los trastornos de la conducta alimentaria en Trastorno Bipolar, parámetros de salud física como el índice de Masa Corporal miento psicosocial y variables de curso clínico, como la duración del trastorno, el número de hospitalizaciones o el antecedente de suicidalidad.

2. Objetivos

2.1. Objetivos Generales

- Investigar el grado de Adherencia a la Dieta Mediterránea y el nivel de Actividad Física en los pacientes con Trastorno Bipolar en estado de eutimia.
- Describir la relación entre Adherencia a la Dieta Mediterránea y nivel de Actividad Física con la Funcionalidad en pacientes con Trastorno Bipolar en estado de eutimia.
- Describir la relación entre Adherencia a la Dieta Mediterránea y nivel de Actividad Física con variables de curso clínico.

2.2. Objetivos Específicos

- Medir el grado de Adherencia a la Dieta Mediterránea y el nivel de Actividad Física en una muestra de pacientes con Trastorno Bipolar eutímicos.
- Medir la Funcionalidad en una muestra de pacientes con Trastorno Bipolar eutímicos.
- Medir el Bienestar subjetivo, la sintomatología afectiva subsindromática, la sintomatología de trastorno alimentario y otras variables de curso clínico en una muestra de pacientes con Trastorno Bipolar eutímicos.
- Comparar el nivel de Funcionalidad entre los pacientes que adhieren y los que no adhieren a la Dieta mediterránea.
- Determinar si existe una correlación entre la Funcionalidad y la Adherencia a la Dieta mediterránea en una muestra de pacientes con Trastorno Bipolar eutímicos.
- Comparar el nivel de Funcionalidad entre los pacientes que presentan niveles bajo, moderado y alto de Actividad Física.
- Determinar si existe una correlación entre la Funcionalidad y el nivel de Actividad Física en una muestra de pacientes con Trastorno Bipolar eutímicos.

- Describir si en esta muestra de pacientes con Trastorno Bipolar eutímicos, existe una relación entre la Adherencia a la Dieta Mediterránea y las variables clínicas estudiadas.
- Describir si en esta muestra de pacientes con Trastorno Bipolar eutímicos, existe una relación entre el nivel de Actividad Física y las variables clínicas estudiadas.

3. Hipótesis

3.1. Hipótesis Principales

- El nivel de Funcionalidad será diferente entre los pacientes que adhieren y los que no adhieren a la Dieta Mediterránea.
- Existirá una correlación entre el nivel de Funcionalidad y el grado de Adherencia a la Dieta Mediterránea de los participantes.
- El nivel de Funcionalidad será diferente entre los pacientes que presentan niveles bajo, moderado y alto de Actividad Física.
- Existirá una correlación entre el nivel de Funcionalidad y el grado de Actividad Física de los participantes.

3.2. Hipótesis Secundarias

- El grado de Adherencia a la Dieta Mediterránea de los participantes se correlacionará con el Bienestar subjetivo.
- El grado de Adherencia a la Dieta Mediterránea de los participantes se asociará con las variables clínicas estudiadas.
- El nivel de Actividad Física bajo, moderado o alto de los participantes se asociará con el Bienestar subjetivo.
- El nivel de Actividad Física de los participantes se correlacionará con las variables clínicas estudiadas.

4. Material y Métodos

4.1. Generalidades:

Diseño:

Estudio descriptivo de diseño transversal. (con orientación analítica). Se describieron los datos obtenidos de la revisión retrospectiva del curso clínico y de la entrevista con aplicación de escalas y se realizaron comparaciones y análisis de correlaciones para las variables principales y clínicamente relevantes.

Población de Referencia:

Pacientes adultos con diagnóstico de Trastorno Bipolar.

Población de Estudio:

Pacientes que se encuentran en tratamiento habitual en Consulta de Atención Externa del Hospital Clínic de Barcelona con diagnóstico de TB I y TB II, se encuentran en estado de eutimia, que cumplen criterios de inclusión, que aceptaron participar del estudio y firmaron Consentimiento Informado (**Anexo: Hoja de Consentimiento Informado**).

Criterios de inclusión:

Edad: entre 18 y 70 años.

Diagnóstico: cumplir criterios DSM-5/CIE-10 para TB I, TB II.

Estado clínico de Eutimia durante últimos 3 meses: evaluación psicométrica con escalas Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) puntaje ≤ 8 ; escala Young Mania Rating Scale (YMRS) puntaje ≤ 6 .

Consentimiento Informado: Estar de acuerdo en participar del estudio, haber recibido y comprendido la información necesaria y haber firmado el Consentimiento Informado.

Criterios de exclusión:

Coeficiente Intelectual: poseer un diagnóstico clínico de Retraso Mental según historial clínico u objetivado por psicometría con Coeficiente intelectual <85 .

Enfermedades Neurodegenerativas: haber sido diagnosticado con cualquier patología neurológica asociada a Síndrome Demencial o compromiso de las funciones cognitivas.

Consumo de sustancias: cursar con un diagnóstico de Trastorno por consumo de sustancias actual, salvo por nicotina.

Antecedentes Alimentación y tratamientos: referir ingesta de pre/pro-bióticos, antibióticos o antifúngicos o haber realizado cambios dietéticos importantes durante el último mes previo al ingreso al estudio.

Muestra:

La muestra comprendió un total de 35 pacientes diagnosticados por médico psiquiatra tratante como Trastorno Bipolar según criterios DSM-5/CIE-10. Los participantes fueron reclutados a través de coordinación con equipo tratante del Centro de Atención Externa del Hospital Clínic de Barcelona, en el período comprendido entre octubre 2019 y marzo 2020. Los pacientes seleccionados estuvieron de acuerdo en participar del estudio y firmaron Consentimiento Informado (CI), aprobado por Comité de Ética de la Investigación del Hospital Clínic de Barcelona (CEIC-HCB) en conformidad con la Declaración de Helsinki. **(Anexo Hoja de Información al paciente y Hoja de Consentimiento Informado)**

Recogida de datos: Los candidatos fueron contactados telefónicamente por los investigadores, invitándoseles a participar del estudio de manera voluntaria, en caso de aceptar, fueron citados a una única visita por parte del investigador, donde se llevó a cabo la recogida de datos y la aplicación de instrumentos psicométricos.

En este estudio no se contó con un grupo control y no se llevaron a cabo intervenciones experimentales.

4.2. Variables.

Variables Principales:

Funcionalidad: Escala FAST (Functionality Assessment Short Test). Se obtiene un puntaje total en rango de 0 a 72, a mayor puntaje, mayor discapacidad. El punto de corte para discapacidad es 11 puntos (Puntaje > 11= Discapacidad).

Adherencia a Dieta Mediterránea: Escala MEDAS (Mediterranean Diet Adherence Screener) del estudio Predimed (PREvención con Dieta MEDiterránea). Se obtiene un

puntaje en rango de 0-14, a mayor puntaje, mayor adherencia a la dieta mediterránea. El punto de corte es 9 (puntaje ≥ 9 = Adherencia a Dieta Mediterránea).

Nivel de Actividad Física: IPAQ_versión breve (International Physical Activity Questionnaire_ short version). Con datos acerca de intensidad, duración y frecuencia de la actividad física semanal, se obtiene un puntaje total de METS (metabolic equivalents of task) por minuto y por semana, el cual fue utilizado como variable cuantitativa. Al combinar el número de METS con las características antes mencionadas, acerca de la actividad física reportada, se generan 3 niveles de Actividad Física:

1= bajo

2= moderado

3= alto.

Este instrumento fue propuesto por la OMS y validado al idioma español (Mantilla Toloza S et al, 2007).

Variables Secundarias:

Bienestar: Escala WHO (Five) (World Health Organization 5 Well Being Index), v. 1998. Entrega un puntaje total de 0 a 100 que es interpretado como un “Índice de Bienestar”. A mayor puntaje, mayor bienestar.

Conducta Alimentaria en Trastorno Bipolar: Escala BEDS (Barcelona Bipolar Eating Disorder Scale). Entrega una puntuación de 0 a 30, a mayor puntaje, mayor alteración de la conducta alimentaria.

Sintomatología Afectiva:

Escala Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17) puntaje 0-52

Escala Montgomey-Asberg Depresiion Rating Scale (MADRS) puntaje 0-60

Young Mania Rating Scale YMRS) puntaje 0-60

Las escalas aplicadas en el estudio, se encuentran en el **Anexo de Escalas**

Variables de Curso Clínico:

Diagnóstico

Edad de inicio

Duración del trastorno

Número de ingresos

Antecedente de Ideación Suicida

Índice de masa Corporal

Variables sociodemográficas:

Sexo

Edad

Estado civil

Convivencia

Número de hijos

Nivel académico

Situación laboral

4.3. Análisis Estadístico descriptivo e inferencial:

Para el análisis estadístico descriptivo e inferencial, se utilizó el programa Programa Stata™ 16. Se comprobó la distribución Normal de los datos con Test de Shapiro-Wilk.

Se calcularon porcentajes para cada describir comportamiento de variables, así como promedio, desviaciones standard y rango para variables continuas con distribución normal.

En el análisis inferencial, la comparación entre las variables principales entre ellas y con las variables secundarias, se llevó a cabo con prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney para dos medias y prueba de Kruskal-Wallis para más de dos medias. La comparación de proporciones se realizó mediante prueba Chi Cuadrado de Pearson.

Las variables continuas que se decidió analizar buscando correlaciones, fueron tratadas con Test de Correlación de Pearson.

4.4. Aspectos Bioéticos y Legales

Conducta Ética.

Esta investigación se enmarca dentro de los principios éticos definidos en la declaración de Helsinki, su revisión de Fortaleza, Brasil (2013) y según lo estipulado en la Ley de Investigación Biomédica 14/2007, ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Clínic i Provincial de Barcelona.

Información al paciente.

Siguiendo el principio bioético de la Autonomía, cada paciente fue informado de forma detallada, de manera verbal y escrita, acerca de las características del estudio, su voluntariedad para participar, así como de los riesgos y beneficios eventualmente presentes durante tal participación (**Anexo: Hoja de Información al paciente**). Del mismo modo, se explicitó la posibilidad de retirarse voluntariamente del estudio en cualquier momento del proceso, sin que esta decisión porte ningún tipo de consecuencia sobre el tratamiento recibido. El paciente debió contar con el tiempo necesario para decidir acerca de su participación y firmar el Consentimiento Informado (**Anexo: Hoja de Consentimiento Informado**). Lo recientemente explicitado, cumple con los estándares nacionales e internacionales, en materia de normativas de información al paciente, como lo estipulan en España la Ley de autonomía del paciente 41/2002, la Ley orgánica 3/2018, la ley de 5 de diciembre de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales y por el Real Decreto 223/2004.

Riesgos y Beneficios.

Al no ser éste un estudio experimental, los riesgos a los cuales se expusieron los participantes, se consideraron mínimos. La información que la entrevista y la aplicación de escalas le pudo aportar a los participantes, revistió un eventual beneficio por cuanto favoreció el conocimiento del paciente acerca de su cuadro clínico y las temáticas estudiadas, como su patrón alimentario o su nivel de actividad física. Los principios bioéticos como el de Beneficiencia se ven reflejados en la manera en que se espera que esta investigación pueda aportar al conocimiento de estas temáticas en la población de referencia, por cuanto los datos se esperan de calidad acorde con un programa y planificación detallados y por cuanto según el principio de la Justicia, la carga del estudio la llevaron los participantes, estimándose que los riesgos y eventuales daños son considerados mínimos y proporcionados en relación al eventual beneficio, tanto en lo individual, como en el aporte al generalizar los resultados.

Siguiendo el principio de la No Maleficiencia, si se hubiese pesquisado una alteración de importancia al evaluar a algún participante, se le hubiese referido con su equipo tratante, para manejar tal condición.

Confidencialidad

Los datos del paciente fueron manejados con total confidencialidad, considerados como información sensible, dando cumplimiento al Reglamento UE 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en cuanto al tratamiento de datos personales y la libre circulación de datos y a la Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y Garantía de los derechos digitales.

El Cuestionario de Investigación registró un código alfa-numérico, lo que permitió ingresar la información en una base de datos manejando de forma disociada la identidad del paciente de sus datos de investigación.

5. Resultados:

5.1. Análisis Descriptivo

En términos generales, la muestra se caracterizó por un predominio del sexo masculino, con un amplio rango de edades, en su mayoría conviviendo con familiares, parejas u otros. A pesar del alto número de participantes con estudios secundarios completos, sólo alrededor de un tercio se mantenía activo laboralmente. En la **Tabla 1** se indican las características sociodemográficas de la muestra.

Tabla 1: Variables Sociodemográficas.

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS	RESUMEN
Sexo	23 hombres (65,71%)
Edad	Promedio: 48,4 (SD 10,72) Rango: 23-70
Estado_civil	Soltero: 8 (22,86%) Casado/pareja estable: 15 (42,86%) Separado/divorciado: 12 (34,29%) Viudo: 0 (0%)
Convivencia	Padres: 7 (20,00%) Cónyuge/pareja: 14 (40,00%) Solo: 6 (17,14%) Otros: 8 (22,86%)
Número de hijos	Promedio: 0,82 (SD 1,15) Rango: 0-5
Nivel académico	Sin estudios: 0 (0%) Primario: 6 (17,14%) Secundario: 11 (31,43%) Universitario: 18 (51,43%)
Situación laboral	Paro: 4 (11,43%) Invalidez temporal: 3 (8,57%) Invalidez permanente: 12 (34,29%) Jubilado: 4 (11,43%) Activo: 12 (34,29%)

La **Tabla 2** describe las variables de curso clínico cuantificadas en la muestra; desde este punto de vista, se observó un leve predominio de pacientes con diagnóstico de TB I sobre TB II; los años de evolución presentaron gran disparidad, con casi 40 años de diferencia entre los extremos. Para el análisis del número de ingresos, se calculó un índice basado en el número de ingresos dividido por los años de duración del trastorno.

Tabla 2: Variables de curso clínico.

VARIABLES CLÍNICAS	RESUMEN
Diagnóstico	TB I: 20 (57,14%) TB II: 15 (42,85%)
Edad de inicio	Promedio: 26,05 (SD 9,57) Rango: 13-55
Duración del TB en años	Promedio: 21,79 (SD 9,29) Rango: 6-44
Número de ingresos	Promedio: 1,52 (SD 1,97) Rango: 0-7
Ideación suicida	“.”: 4 (11,43%) No: 7 (20,00%) Sí: 24 (68,57%)
Índice de masa Corporal (kg/mt²)	Promedio: 27,85 (SD 5,31) Rango: 18,2-42,9

En cuanto a las evaluaciones realizadas (**Tabla 3**), cabe hacer notar que la mayoría de las variables puntuó promedios en el rango considerado como una alteración en el nivel de salud: el IMC promedió dentro del rango de obesidad, el nivel de actividad física fue bajo y moderado en el 80% de los participantes, respecto a la funcionalidad, el 70% de los pacientes calificó como con discapacidad y el 60% de la muestra no adhirió a la dieta mediterránea.

En cuanto a las escalas dirigidas a cuantificar la sintomatología afectiva, de acuerdo con los criterios de selección, los rangos de puntaje fueron de eutimia.

Tabla 3: Puntaje de las escalas aplicadas

ESCALAS	RESULTADOS
Predimed (MEDAS) Total	Promedio: 7,65 (SD 2,33) Rango: 3-12
Predimed (MEDAS) Adherencia= > 9	“No Adhiere”: 21 (60%) “Adhiere”: 14 (40%)
FAST Total	Promedio: 20,57 (SD 15,52) Rango: 1-59
FAST Discapacidad = > 11	“Con Discapacidad”: 24 (70,59%) “Sin Discapacidad”: 10 (29,41%)
IPAQ- NIVEL DE ACTIVIDAD FÍSICA	“1”: 10 (28,57%) “2”: 18 (51,43%) “3”: 7 (20,00%)
IPAQ-METS	Promedio: 1845,63 (SD 2030,45) Rango: 0- 11119,5
WHO Total	Promedio: 52,22 (SD 21,14) Rango: 16-88
BEDS Total	Promedio: 10,97 (SD 6,29) Rango: 1-23
MADRS	Promedio: 4,2 (SD 2,51) Rango: 0-8
HDRS	Promedio: 3,77 (SD 2,35) Rango: 0-8
YMRS	Promedio: 0,94 (SD 1,26) Rango: 0-5

5.2. Análisis Inferencial:

5.2.1. Funcionalidad.

5.2.1.1. Funcionalidad y niveles de Actividad Física. Al comparar los resultados de la escala FAST de funcionalidad según su punto de corte para discapacidad (puntaje > 11= con discapacidad) con los tres niveles de actividad física informados por la escala IPAQ, nos encontramos con diferencias estadísticamente significativas (χ^2 : 7,8524, $p=0,02$). Como se observa en la **Figura 1**, los pacientes con discapacidad se encuentran asociados a niveles bajo y moderado de actividad física.

```
. tab IPAQcat_MA Fast_total_cat, chi2
```

IPAQcat_MA	Fast_total_cat		Total
	1	2	
1	1	8	9
2	4	14	18
3	5	2	7
Total	10	24	34

Pearson $\chi^2(2) = 7.8524$ Pr = 0.020

Figura 1: Comparación de proporciones entre nivel de Actividad Física (1= leve, 2=moderado, 3=alto) con categorías de Funcionalidad (1=sin discapacidad, 2=con discapacidad)

5.2.1.2. Funcionalidad y Actividad Física medida en METS utilizados. Al correlacionar puntaje total de la escala FAST con el número de METS (metabolic equivalent of task) calculado según escala IPAQ, encontramos una correlación negativa, estadísticamente significativa, de tamaño moderado. (índice de correlación de Pearson: -0,44; $p=0,007$) (**Figura 2**)

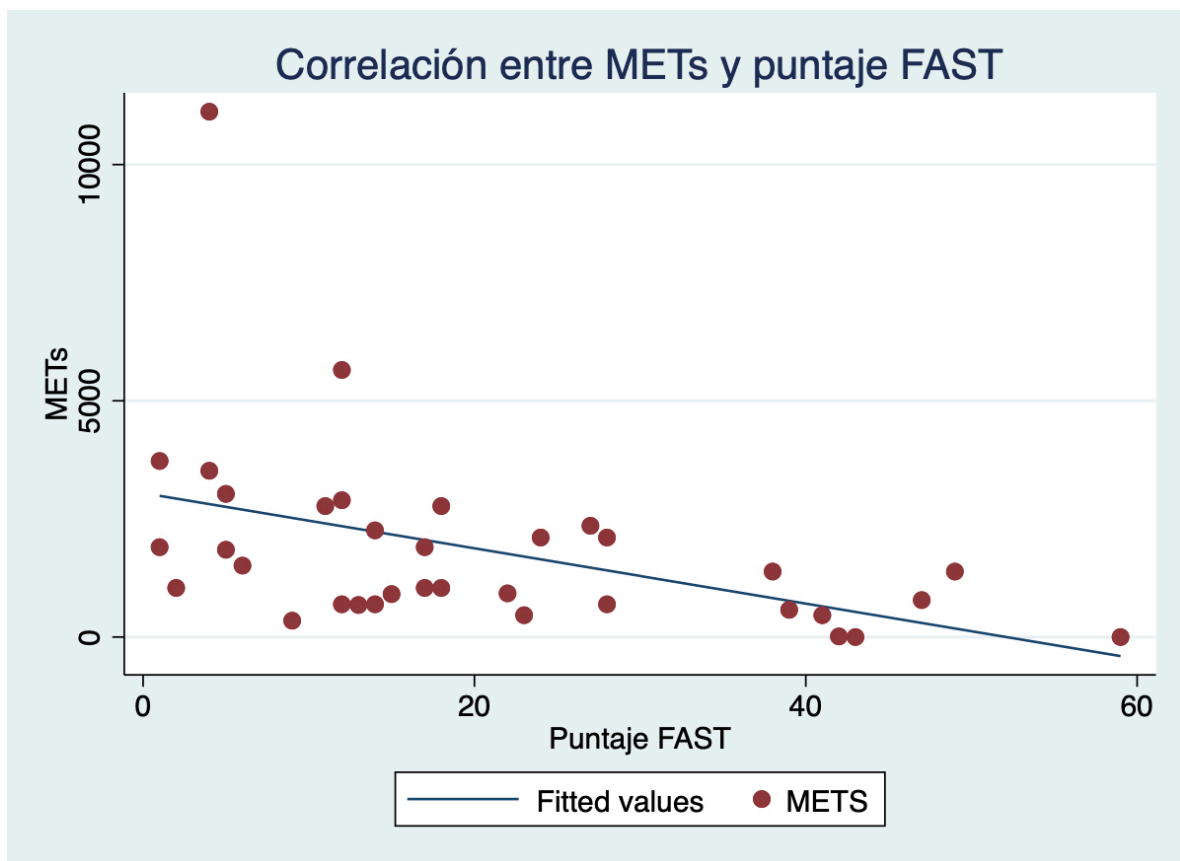


Figura 2: Correlación entre cantidad total de METS (a mayor número de METS, mayor gasto energético) y puntaje en escala FAST de Funcionalidad (a mayor puntaje, mayor discapacidad)

5.2.1.3. Funcionalidad y Adherencia a Dieta mediterránea. Por otro lado, la Funcionalidad mostró una correlación con el grado de Adherencia a la Dieta Mediterránea, se trató de una correlación negativa, grande y estadísticamente significativa (Índice de correlación de Pearson = -0,54; $p=0,001$). **(Figura 3)**

Al ser los mayores puntajes en la escala FAST indicadores de Discapacidad, la correlación negativa con el puntaje de MEDAS-Predimed, nos informa de que a medida que aumenta la Adherencia a Dieta mediterránea, disminuye la Discapacidad.

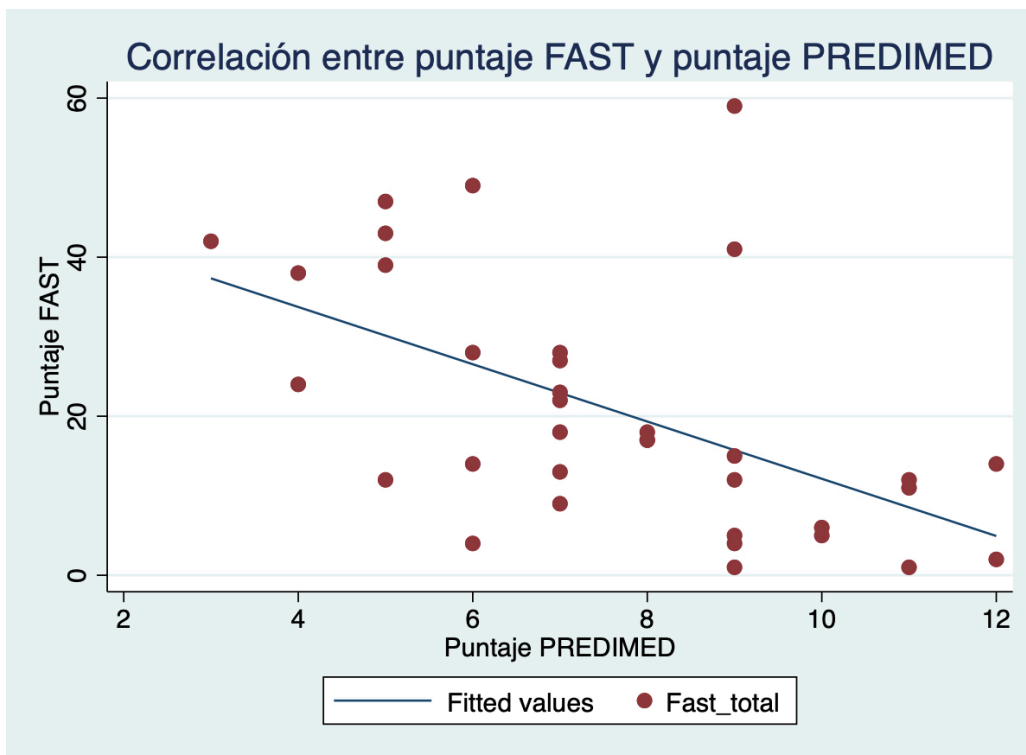


Figura 3: Correlación entre puntaje total de Escala FAST de Funcionalidad (a mayor puntaje, mayor discapacidad) y puntaje total Escala MEDAS-Predimed de Adherencia a Dieta Mediterránea (a mayor puntaje, mayor adherencia)

5.2.2. Adherencia a Dieta Mediterránea.

5.2.2.1. Adherencia a Dieta mediterránea e Índice de Bienestar.

Se encontró una correlación positiva, de tamaño moderado y estadísticamente significativa entre el puntaje de MEDAS-Predimed y el Índice de Bienestar de la escala WHO (Five) (Índice de correlación de Pearson= +0,34; $p= 0,03$) (**Figura 4**)

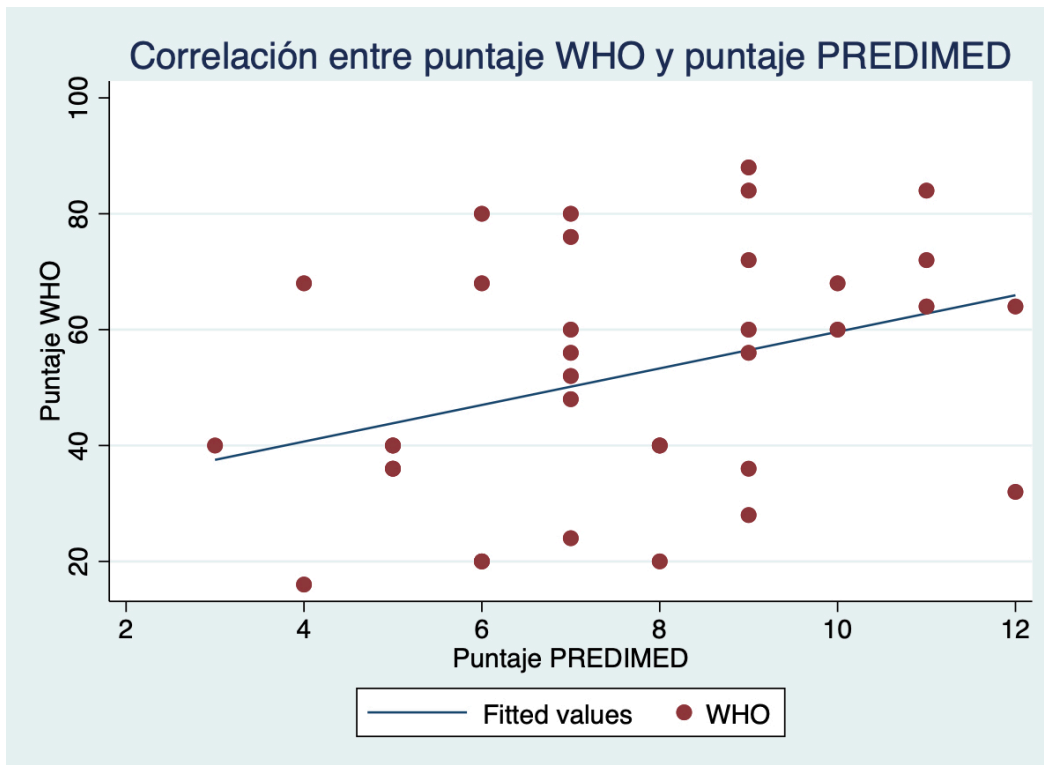


Figura 4: Correlación entre índice de Bienestar (escala WHO, a mayor puntaje, mayor bienestar) y Adherencia a Dieta Mediterránea (escala MEDAS-Predimed, a mayor puntaje, mayor adherencia)

5.2.2.2. Adherencia a Dieta Mediterránea y variables clínicas.

Al comparar las medias de la escala MEDAS-Predimed acerca del grado de AdhDM con la variable Antecedente de Ideación suicida, no hubo diferencias significativas entre grupos ($p=0,84$).

Lo mismo ocurrió al comparar las medias de AdhDM con la variable IMC, separando la muestra en dos grupos, según presenten indicador de obesidad ($IMC \geq 25$), tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,8$).

Tampoco hubo hallazgos significativos en las pruebas de correlación realizadas entre AdhDM y las siguientes variables:

Número de ingresos/duración del trastorno ($p= 0,65$)

Escala BEDS de trastornos alimentarios en TB ($p= 0,60$)

Escalas de sintomatología afectiva: HDRS ($p= 0,057$), MADRS ($p= 0,058$) y YMRS ($p= 0,17$)

5.2.3. Actividad Física.

5.2.3.1. Nivel de Actividad Física e Índice de Bienestar.

Los distintos niveles de AF (bajo, moderado y alto) no mostraron diferencias estadísticamente significativas al comparar sus valores de la escala WHO (Five) como Índice de Bienestar ($p= 0,29$).

5.2.3.2. Nivel de Actividad física y trastornos de la alimentación en TB.

Tampoco se observaron diferencias entre los niveles de AF y su puntaje en escala BEDS ($p= 0,91$). Sin embargo, al analizar la AF como variable cuantitativa a través de los METS semanales utilizados por cada paciente, se encontró una correlación negativa (a mayor AF, menor trastorno alimentario) y pequeña, aunque no estadísticamente significativa (índice de correlación de Pearson: $-0,17$; $p= 0,31$).

5.2.3.3. Nivel de Actividad Física y variables de curso clínico.

Al comparar el nivel de AF con la variable antecedente de ideación suicida, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,27$).

Estos niveles de AF tampoco mostraron diferencias significativas al ser comparados por la variable IMC en rango de obesidad ($IMC \geq 25$) ($p= 0,66$).

La variable que describe el número de ingresos/duración del trastorno tampoco mostró diferencias significativas según nivel de AF ($p= 0,52$).

En cuanto a la sintomatología afectiva, no se observaron diferencias entre cada nivel de AF: HDRS ($p= 0,10$), MADRS ($p= 0,30$) y YMRS ($p= 0,94$).

6. Discusión.

6.1. Generalidades

El presente estudio ha abordado un tema cuya investigación se encuentra en desarrollo en la actualidad, como lo es el TB, y su interacción con aspectos físicos, tanto patológicos, como fisiológicos, y en este sentido, la relevancia de ciertos hábitos, con un fundamento biológico. A la base de tales planteamientos teóricos, se encuentra una considerable cantidad de evidencia científica que relaciona la fisiopatología del TB, los mecanismos involucrados en las co-morbilidades médicas más frecuentes en TB y los procesos que parecen mediar las consecuencias de la dieta y la actividad física sobre el organismo (Beyer, 2016; Goldstein, 2017; Kangguang, 2019).

Sin embargo, existiendo múltiples factores en juego, se hace difícil aislar el efecto de una sola intervención (por ejemplo, seguir un patrón dietético) del resto.

En este sentido, se hace imperativo planificar investigación dirigida a establecer relaciones definidas entre estos factores. El proyecto “Patrones de alimentación y su relación con la actividad física, el síndrome metabólico y el curso de la enfermedad en pacientes con Trastorno Bipolar” es un estudio prospectivo, analítico observacional, controlado, donde se seguirá un número importante de pacientes con TB, determinando de manera seriada múltiples parámetros de curso clínico del TB, analíticas sanguíneas relacionadas con factores de riesgo metabólico y cardiovascular, nivel de actividad física, adherencia a Dieta Mediterránea y composición de la Microbiota intestinal.

El estudio aquí presentado, es una comunicación de los datos recabados en una de las etapas iniciales del proceso investigativo, por lo que se realizó una evaluación transversal sólo con la información relativa a los participantes enrolados hasta ese momento, con las consecuentes limitaciones en términos de validez interna y externa de los hallazgos presentados.

6.2. Falta de Grupo Control y Principales Sesgos

En primer lugar, al no contar con un grupo control, no existe un punto de comparación para los resultados descriptivos, salvo el grupo en sí mismo y lo reportado por la literatura. Por ejemplo, nuestros hallazgos son preocupantes en términos de predominio de sobrepeso, obesidad y bajo seguimiento de hábitos saludables, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura (Gallardo-Alfaro, 2020; Lopresti, 2015; Vancampfort, 2015), sin embargo, al no contar con un grupo control, no poseemos un parámetro de los valores que la población sana con similares características sociodemográficas y culturales presentan, todos aspectos relevantes al estudiar conductas que involucran los hábitos cotidianos. Y en caso de poder

hacer tal comparación, surgen nuevos planteamientos para explicar los hallazgos, por ejemplo, considerar si es la propia condición psiquiátrica que determina la conducta, o más bien la conducta se debe a las consecuencias psicosociales de la patología psiquiátrica; abordaremos este aspecto más adelante dentro de la discusión.

Siguiendo con los resultados descritos, encontramos una Funcionalidad del paciente bipolar con una clara tendencia a la discapacidad, lo que también concuerda con la literatura. No obstante, aquí también debemos considerar los posibles sesgos del estudio. Se podría evidenciar un sesgo de selección al considerar que esta muestra de pacientes con TB, proviene de un centro de tratamiento especializado, donde se suelen concentrar pacientes con un nivel de gravedad mayor a la generalidad de los pacientes bipolares, lo cual puede influir sobre todas las mediciones realizadas, incluida la Funcionalidad, ya que ésta se suele asociar a factores como ciertas características sociodemográficas, elementos propios del curso clínico del TB y factores neurocognitivos (Bonnín, 2019). En este caso, se reporta la Funcionalidad de los participantes, principalmente para observar si se presentan diferencias según los hábitos alimentarios y de actividad física y en ese sentido se podría evaluar que la gravedad del caso influirá de igual manera tanto sobre la Funcionalidad, como sobre la capacidad o interés del paciente para adherir a hábitos saludables.

Un sesgo inherente a las mediciones con escalas que requieren la cooperación del participante para reportar sus hábitos, es el sesgo de memoria. En nuestro caso, éste se podría ver aún más incrementado si en nuestros pacientes existiese un nivel de compromiso cognitivo propio de la gravedad de algunos pacientes, pero que no haya sido suficientemente grave, como para haberse convertido en un criterio de exclusión.

Dentro de los sesgos de selección, debe considerarse la posibilidad de un sesgo en relación a los voluntarios que aceptaron participar, por un lado, quienes decidieron formar parte del estudio, podrían ser los pacientes que guardan una mejor relación con su cuerpo, ya que, para reclutarlos, se les explicó cuáles eran los temas a investigar; de modo contrario, otros pueden haber tomado su decisión acerca de participar o no, justamente por presentar alguna dificultad al respecto.

Otro sesgo de selección, podría darse porque en esta fase del estudio sólo se reclutaron pacientes eutímicos, y por un tema de probabilidades, aquellos podrían corresponder a los pacientes que tienen un curso más favorable de la enfermedad. En todo caso, estos factores tienden a neutralizarse unos a otros, de ahí la necesidad de haber reclutado la mayor cantidad posible de voluntarios.

6.3. Evaluación Transversal

En segundo lugar, al ser una observación transversal, los resultados de las evaluaciones están supeditados al período de tiempo que la capacidad de cada instrumento utilizado le confiere. Es decir, no podemos incluir la temporalidad en el análisis, elemento central en la inferencia de causalidad. Este factor cobra especial relevancia en la interpretación del análisis inferencial de los datos. De hecho, dentro de nuestros resultados, los hallazgos más importantes, son los que asocian a la Funcionalidad con las variables de AdhDM y nivel de AF, los cuales deben ser interpretados como una posible relación, pero sin adjudicar una explicación causalidad ni direccionalidad de tal causalidad.

De cualquier manera, cabe mencionar que la evidencia disponible apunta a que la AdhDM se asocia con variados desenlaces clínicos que directa o indirectamente podrían favorecer la funcionalidad, como la disminución del riesgo de sintomatología depresiva en población general (Molendijk, 2018; Sánchez-Villegas, 2019; Bayes, 2020) o la disminución del riesgo de deterioro cognitivo (van de Rest, 2015).

No obstante, como adelantábamos, la relación observada en el presente estudio podría adjudicarse tanto a un efecto favorable de la AdhDM sobre la Funcionalidad, como a la posibilidad de que los pacientes con mayor Funcionalidad logran acceder a mejores patrones alimentarios por motivos asociados a su menor discapacidad, es decir, no podemos adjudicar causalidad ni direccionalidad. En la revisión de Beyer y colaboradores, se plantean posibles factores interfiriendo sobre la calidad de la dieta de los pacientes bipolares, como los efectos de la medicación, que las comidas dulces y grasas representen una estrategia de “automedicación” de los pacientes bipolares, que los pacientes con TB presenten mayores dificultades psicosociales en el acceso a una dieta saludable, como el vivir solos, tener dificultades para cocinar sano o no tener los medios prácticos para conseguir comida sana (Beyer, 2015).

Algo similar ocurre con la relación observada entre Funcionalidad y nivel de AF, la literatura apoya esta asociación, tanto desde una justificación teórica, dado la evidencia de que la AF favorece procesos biológicos relacionados con la modulación afectiva y las funciones neurocognitivas (Phillips, 2017), como desde una aproximación empírica (Sylvia, 2013). No obstante, con nuestro nivel de evidencia, no podríamos diferenciar si esta asociación se deba a que la AF favorece la Funcionalidad, o a la inversa, considerando que los pacientes más funcionales supuestamente tendrán mayor acceso y recursos para espacios de ocio, práctica de AF y vida social.

6.4. Número de Participantes y Variables Distorsionadoras

En tercer lugar, el bajo número de participantes, no permitió disminuir el sesgo de confusión realizando un ajuste por variables distorsionadoras, y tampoco diferenciar los hallazgos en razón de sub-dimensiones dentro de los instrumentos utilizados, porque, desde un punto de vista estadístico, la estratificación de la muestra y el análisis multivariable hubiesen resultado en grupos demasiado pequeños como para llevar a cabo el análisis.

Variables distorsionadoras que deberán incluirse en diseños futuros, serán el consumo de nicotina y otras sustancias, el número y dosis de fármacos psicotrópicos o el rendimiento cognitivo. Lo anterior cobra importancia, si tomamos en cuenta que son factores que podrían influir sobre los mecanismos propuestos como mediadores del TB y de los hábitos estudiados, por ejemplo, en el estudio de Cussotto y colaboradores, litio, valproato y aripiprazol incrementaron la diversidad de la microbiota intestinal, mientras que escitalopram, venlafaxina y fluoxetina, incrementaron la permeabilidad intestinal a nivel de lumen (Cussotto, 2018).

6.5. Mediciones Complementarias

En cuarto lugar, no se contó con la amplia gama de mediciones propuestas para el estudio completo, como las analíticas sanguíneas que y las mediciones corporales detalladas que hubiesen permitido calificar a los participantes según los criterios de síndrome metabólico y correlacionarlo con la AdhDM y la AF (Gallardo-Alfaro, 2020), las evaluaciones neurocognitivas que hubiesen permitido profundizar en los factores relacionados con los hallazgos de curso clínico (Depp, 2016; Bonnín, 2019) y en un nivel más especializado, la determinación de la composición y concentración de la microbiota intestinal, la cual, como dijimos, se vislumbra como un elemento implicado en la fisiopatología del TB, sus comorbilidades médicas y como un mediador de los efectos favorables de los patrones dietéticos saludables (Gondalia, 2019).

6.6. Implicancias de los Resultados

A pesar de las limitaciones y sesgos descritos, los resultados principales del estudio tendrían el valor de concordar con los reportes de la literatura y contar con plausibilidad biológica apoyada en evidencia proveniente de estudios moleculares y algunos traslacionales (Bayes 2020; Phillips, 2017).

Entre estos hallazgos ya analizados, podríamos considerar que, si estudios futuros confirman la asociación entre Funcionalidad y tanto la AdhDM, como el nivel de AF, se

contará con mayor validación para estas herramientas de bajo riesgo y amplia aplicabilidad en el ámbito clínico.

Por otro lado, hubo numerosos hallazgos negativos en el estudio, de hecho, del resto de las variables, la única que mostró una correlación significativa, fue el índice de Bienestar y la AdhDM. El Bienestar subjetivo es un concepto que tiende a asociarse a otras medidas de apreciación subjetiva del paciente, como la Calidad de Vida o nivel de Satisfacción Vital, los cuales han ganado importancia paralelamente a las medidas objetivas en el TB, ya que podrían llegar a predecir evolución del cuadro y a asociarse con elementos biológicos, como el stress oxidativo (Bonnín, 2019). Es por esto, que la correlación significativa apreciada entre la escala WHO (Five) como Índice de Bienestar y la AdhDM, cobra relevancia, con miras a encontrar intervenciones integrales para el manejo clínico del paciente con TB.

Como decíamos, no se encontraron asociaciones entre otras variables de curso clínico, como el antecedente de ideación suicida, el número de hospitalizaciones, la duración del trastorno o los síntomas sub-sindromáticos, con ninguna de las variables principales. Esto podría deberse a las mismas razones expuestas inicialmente, sin embargo, también guardan relación con los reducidos reportes en la literatura respecto a AdhDM y factores del curso clínico en el TB (Łojko, 2019), en cuanto a niveles de AF y asociación con variables de curso clínico, la evidencia proviene principalmente de ensayos en TDM, los estudios experimentales en TB, si bien presentan tendencias favorables, son escasos y con diseño que integra la AF junto a otras intervenciones saludables (Bauer, 2016; Sylvia, 2013; Sylvia, 2019).

Llamó la atención que, si bien la muestra presentó un predominio de la obesidad, no se haya observado una relación entre los niveles de AF ni de AdhDM con el IMC. Al menos desde el punto de vista nutricional, la explicación podría relacionarse con el hecho de que la Dieta Mediterránea no se caracteriza por ser un patrón dietario bajo en calorías, además, sus efectos beneficiosos sobre la salud CV y metabólica no parecen mediados por la baja de peso (Martínez-González, 2015), en todo caso, se encuentra en marcha una variante del estudio Predimed, donde se analizará la relación entre AdhDM reducida en calorías, nivel de AF y salud cardiovascular (Ros, 2016).

6.7. Conclusiones

Los resultados del estudio, si bien presentan importantes limitaciones en su extrapolación, debido a diversos factores del diseño e implementación del mismo, entregan una descripción de la Adherencia a la Dieta mediterránea, el nivel de Actividad Física y su relación con la Funcionalidad en este grupo de pacientes con trastorno Bipolar eutímicos. Por lo tanto, el estudio representa un aporte de evidencia a nivel básico, para la implementación de investigación a mayor escala, donde se realice seguimiento controlado

y prospectivo de pacientes en diferentes fases del TB, asociado a mediciones que permitan ligar el grado de Adherencia a la Dieta Mediterránea y el nivel de Actividad Física con variables clínicas, cognitivas, marcadores de riesgo cardiovascular y elementos biológicos que se consideran posibles mediadores de tales interacciones, como la composición de la Microbiota Intestinal.

Es de esperar que la disponibilidad de evidencia al respecto favorezca la implementación de tratamientos cada vez más integrales para los pacientes con Trastorno Bipolar, ya que son los mismos equipos de Salud Mental quienes deberán conferir de la importancia necesaria a las intervenciones basadas en los estilos de vida saludables (Kleemann, 2020) para prescribirlos eficazmente.

7. Referencias Bibliográficas

1. Angst, F et al Mortality of patients with mood disorders: follow up over 34–48 years. 2002. *Journal of Affective Disorders* 68: 167–181
2. Asociación Americana de Psiquiatría, Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM 5. Arlington, VA, Asociación Americana de Psiquiatría, 2013.
3. Bastiaanssen, TFS et al. Making Sense of ... the Microbiome in Psychiatry. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2019;22(1):37-52. doi:10.1093/ijnp/pyy067
4. Bauer, IE et al. Lifestyle interventions targeting dietary habits and exercise in bipolar disorder: A systematic review. *Journal of Psychiatry Research*. 2016;74:1-7.
5. Bayes, J et al. Effects of Polyphenols in a Mediterranean Diet on Symptoms of Depression: A Systematic Literature Review, *Advances in Nutrition*, Volume 11, Issue 3, May 2020, Pages 602–615.
6. Beyer, J. et al, Nutrition and Bipolar Depression, *Psychiatric Clinics of North America*, Volume 39, Issue 1, 2016, Pages 75-86.
7. Bonnín, CDM et al. Improving Functioning, Quality of Life, and Well-being in Patients With Bipolar Disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2019;22(8):467-477. doi:10.1093/ijnp/pyz018
8. Bouter KE, van Raalte DH, Groen AK, Nieuwdorp M. Role of the Gut Microbiome in the Pathogenesis of Obesity and Obesity-Related Metabolic Dysfunction. *Gastroenterology*. 2017 May;152(7):1671–8.
9. Cussotto, S. et al. Differential effects of psychotropic drugs on microbiome composition and gastrointestinal function. *Psychopharmacology* 236, 1671–1685 (2019).
10. Depp, CA et al. Bipolar Depression and Cognitive Impairment: Shared Mechanisms and New Treatment Avenues. *Psychiatric Clinics of North America*. 2016;39(1):95-109. doi:10.1016/j.psc.2015.09.004

11. Forsythe, P et al. Immunomodulation by commensal and probiotic bacteria. *Immunology Investigation*. 2010;39(4–5):429–48.
12. Forsythe, P et al. On communication between gut microbes and the brain. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2012 Nov;28(6):557–62.
13. Gallardo-Alfaro, L. et al, Leisure-Time Physical Activity, Sedentary Behaviour and Diet Quality are Associated with Metabolic Syndrome Severity: The PREDIMED-Plus Study. *Nutrients* 2020, 12, 1013.
14. Goldstein, B. Bipolar Disorder and the Vascular System: Mechanisms and New Prevention Opportunities. *Canadian Journal of Cardiology*, 2017. Volume 33, Issue 12, 1565 – 1576
15. Grande, I et al. Bipolar disorder. *Lancet* (London, England). 2016 Apr;387(10027):1561–72.
16. Gondalia, S et al. Gut microbiota and bipolar disorder: a review of mechanisms and potential targets for adjunctive therapy. 2019. *Psychopharmacology* 236, 1433–1443.
17. Hayes, JF et al. A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2015;131(6):417-425. doi:10.1111/acps.12408
18. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207-214. Published 2012 Jun 13. doi:10.1038/nature11234
19. Ikeda M. Genome-wide association studies of bipolar disorder:
A systematic review of recent findings and their clinical implication. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2018; 72: 5 2 –63
20. Kangguang L, Exercise on bipolar disorder in humans, *International Review of Neurobiology*, Academic Press, Volume 147, 2019, Pages 189-198, ISBN 9780128169674

21. Kessing, L. et al, Causes of decreased life expectancy over the life span in bipolar disorder. 2015. *Journal of Affective Disorders* Volume 180, pages 142–147.
22. Kleemann, E et al. Exercise prescription for people with mental illness: an evaluation of mental health professionals' knowledge, beliefs, barriers, and behaviors. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2020 May-Jun;42(3):271-277
23. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology*. 2014 May;146(6):1489–99.
24. Laursen, TM et al. Increased mortality among patients admitted with major psychiatric disorders: a register-based study comparing mortality in unipolar depressive disorder, bipolar affective disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2007;68(6):899-907.
25. Lopresti, AL et al. A review of lifestyle factors that contribute to important pathways associated with major depression: Diet, sleep and exercise, *Journal of Affective Disorders*, Volume 148, Issue 1, 2013, Pages 12-27, ISSN 0165-0327,
26. Lopresti A. et al, Diet and Bipolar Disorder: A Review of Its Relationship and Potential Therapeutic Mechanisms of Action. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2015;21(12):733-739.
27. Madore, C et al. Microglia, Lifestyle Stress, and Neurodegeneration. *Immunity*. 2020;52(2):222-240.
28. Mantilla Toloza, S et al. El Cuestionario Internacional de Actividad Física. Un instrumento adecuado en el seguimiento de la actividad física poblacional, *Revista Iberoamericana de Fisioterapia y Kinesiología*, Volume 10, Issue 1, 2007, Pages 48-52, ISSN 1138-6045,
29. Martínez-González, MA et al. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study, *Progress in Cardiovascular Diseases*, Volume 58, Issue 1, 2015, Pages 50-60, ISSN 0033-0620.

30. Medina-Remón, A. et al. Effects of total dietary polyphenols on plasma nitric oxide and blood pressure in a high cardiovascular risk cohort. The PREDIMED randomized trial. 2015. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, Volume 25, Issue 1, 60 – 67
31. Merikangas KR, Jin R, He J-P, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of General Psychiatry* 2011; 68: 241–51.
32. Molendijk, M et al. Diet quality and depression risk: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Affect Disord.* 2018;226:346-354. doi:10.1016/j.jad.2017.09.022
33. Morriss, R et al. Metabolism, lifestyle and bipolar affective disorder. *Journal of Psychopharmacology*. 2005;19(6 Suppl):94-101. doi:10.1177/0269881105058678
34. Murtaza, N et al. Diet and the Microbiome. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2017;46(1):49-60. doi:10.1016/j.gtc.2016.09.005
35. Perlis, R et al. Trastorno Bipolar. Massachusetts General Hospital. *Tratado de Psiquiatría Clínica*, 2ª ed., de Theodore A. Stern, Maurizio Fava, Timothy E Wilens y Jerrold F Rosebaum. 2018, Elsevier España, S.L.U. ISBN: 978-84-9113-212-7
36. Phillips C. Physical Activity Modulates Common Neuroplasticity Substrates in Major Depressive and Bipolar Disorder. *Neural Plasticity*. 2017;2017:7014146. doi:10.1155/2017/7014146
37. Ros, E. The PREDIMED study. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, Volume 64, Issue 2, 2016, Pages 63-66, ISSN 2530-0164.
38. Roshanaei-Moghaddam, B et al. Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review. *Psychiatric Services*. 2009;60(2):147-156. doi:10.1176/ps.2009.60.2.147
39. Sánchez-Villegas, A et al. The effect of the Mediterranean diet on plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels: the PREDIMED-NAVARRA randomized trial. *Nutritional Neuroscience*. 2011;14(5):195-201.

40. Sánchez-Villegas, A. Preventing the recurrence of depression with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil. The PREDI-DEP trial: study protocol. 2019 BMC psychiatry, 19(1), 63.
41. SayuriYamagata A. et al, Medical comorbidity in bipolar disorder: The link with metabolic-inflammatory systems, Journal of Affective Disorders, Volume 211, 2017, Pages 99-106
42. Schröder, H et al. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. Journal of Nutrition. 2011;141(6):1140-1145. doi:10.3945/jn.110.135566
43. Sofi, F et al. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. American Journal of Clinical Nutrition. 2010;92(5):1189-1196. doi:10.3945/ajcn.2010.29673
44. Stubbs, B. et al, EPA guidance on physical activity as a treatment for severe mental illness: A meta-review of the evidence and Position Statement from the European Psychiatric Association (EPA). (2018). European Psychiatry, 54, 124-144.
45. Sylvia, L et al Association of exercise with quality of life and mood symptoms in a comparative effectiveness study of bipolar disorder, Journal of Affective Disorders, Volume 151, Issue 2, 2013, Pages 722-727, ISSN 0165-0327.
46. Sylvia, L et al. Pilot study of a lifestyle intervention for bipolar disorder: Nutrition exercise wellness treatment (NEW Tx). 2019.Journal of Affective Disorders, 250, 278–283.
47. Thomson, D et al. A brief review of exercise, bipolar disorder, and mechanistic pathways. Frontiers in Psychology. VOLUME 6, 2015 PAGES147 DOI=10.3389/fpsyg.2015.00147 ISSN:1664-1078
48. Vancampfort, D et al. The functional exercise capacity in patients with bipolar disorder versus healthy controls: A pilot study, Psychiatry Research, Volume 229, Issues 1–2, 2015, Pages 194-199, ISSN 0165-1781.
49. van de Rest, O et al. Dietary patterns, cognitive decline, and dementia: a systematic review. 2015. Advances in nutrition (Bethesda, Md.), 6(2), 154–168.

50. Vieta, E. et al. Bipolar disorders. *Nature Reviews Disease Primers* 4, 18008 (2018).
51. Weiner, M et al. Cardiovascular morbidity and mortality in bipolar disorder. 2011. *Annals of clinical psychiatry: Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, 23(1), 40–47.
52. Wright, K et al. 'It's a double edged sword': A qualitative analysis of the experiences of exercise amongst people with bipolar disorder. 2012. *Journal of Affective Disorders*, 136, 634–642
53. Zamora-Ros R, et al. Mediterranean diet and non enzymatic antioxidant capacity in the PREDIMED study: evidence for a mechanism of antioxidant tuning. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23(12):1167-1174. doi:10.1016/j.numecd.2012.12.008

8. Agradecimientos

A las Doctoras Iria Grande y Estela Salagre, por su guía y acompañamiento durante todo el proceso de investigación.

A todo el equipo de Investigación en IDIBAPS (Instituto de Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer) por su acogida y facilitación de la coordinación de la investigación.

A todo el equipo del Servicio de Psiquiatría y Psicología Hospital Clínic Barcelona dirigido por el Dr. Eduard Vieta, por su apoyo durante el proceso de reclutamiento de participantes y recogida de datos.

9. Anexos:

Hoja de información al participante

“Patrones de alimentación y su relación con la actividad física, el síndrome metabólico y el curso de la enfermedad en pacientes con Trastorno Bipolar.”

Ha sido usted invitado a participar en el estudio “Patrones de alimentación y su relación con la actividad física, el síndrome metabólico y el curso de la enfermedad en pacientes con Trastorno Bipolar”, dirigido por el Prof. Eduard Vieta (Psiquiatra, Director del Programa de Trastornos Bipolares del IDIBAPS-Hospital Clínic i Provincial de Barcelona), y en colaboración internacional con el FAMC (Food and Mood centre) y el IMPACT (Centre for Innovation in Mental and Physical Health and Clinical Treatment) en Australia.

A. OBJETIVO DEL ESTUDIO

En el Trastorno Bipolar, los hábitos dietéticos inadecuados y la inactividad física se han relacionado con una alta incidencia de enfermedades médicas y, en última instancia, con un mayor riesgo de síntomas residuales depresivos y subdepresivos. En los últimos años varios estudios demostraron que las personas con trastorno bipolar presentan, en mayor grado que la población general alteraciones metabólicas (alteraciones analíticas en la glicemia o lípidos, por ejemplo) y antropométricas (como aumento de peso o del perímetro abdominal). Asimismo, cada vez hay más interés en desarrollar intervenciones sobre el estilo de vida que conduzcan a una mejoría tanto del estado de ánimo como del estado de salud global.

En este estudio al que le invitamos a participar nos planteamos estudiar la relación de su dieta con su actividad física, presencia de síndrome metabólico (conjunto de alteraciones analíticas y antropométricas) y la evolución de su enfermedad. Finalmente, nos planteamos conocer su opinión sobre la importancia del estilo de vida en relación con el trastorno bipolar, lo que nos permitiría entender las necesidades y posibilidades de intervención en este ámbito.

B. EN QUÉ CONSISTE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Por todo ello le pedimos su colaboración en este estudio. Su participación consistirá en:

- Una exploración inicial que incluye una visita con un psicólogo o psiquiatra del Programa de Trastornos Bipolares del IDIBAPS-Hospital Clínic i Provincial de Barcelona que le formulará varias preguntas acerca de sus características socio-demográficas (edad, género, estado civil o situación laboral) y otras preguntas acerca del trastorno bipolar y la evolución de la enfermedad (duración aproximada 40 minutos). También se le administrarán varias pruebas psicométricas para conocer mejor aspectos sobre su sintomatología anímica, funcionalidad y calidad de vida (duración aproximada 30 minutos). Finalmente, se le administrarán un conjunto de tests o pruebas para evaluar su estilo de vida lo cual incluye hábitos dietéticos, actividad física y calidad de sueño (duración 60 minutos).
- En una ocasión, obtendremos una muestra de sangre de 15 ml para estudiar la presencia de alteraciones metabólicas en la analítica. En la misma visita procederemos a pesarlo y a realizar la medición de la circunferencia abdominal, estatura y presión arterial.

Para su comodidad se priorizará realizar todos los procedimientos en una misma visita, aunque si le resulta más cómodo se podría fraccionar la evaluación en 2 visitas tras mutuo acuerdo entre participante y personal investigador.

C. BENEFICIOS Y RIESGOS

Como beneficios potenciales o teóricos cabe destacar que los resultados de este estudio colaborativo ayudarán a conocer mejor los hábitos dietéticos de las personas con trastorno bipolar y saber si éstos se relacionan con distinto grado de actividad física, presencia de síndrome metabólico o una peor evolución de la enfermedad. Los resultados aportarán información sobre el papel de la dieta y estilo de vida de las personas con diagnóstico de trastorno bipolar, lo que a su vez, resultará útil para elaborar futuras intervenciones dedicadas a mejorar el estilo de vida de estas personas.

Los riesgos asociados a esta investigación son considerados bajos y consisten en el procedimiento de extracción de sangre que, como efecto secundario, puede tener la aparición de un hematoma o dolor en el lugar de la punción. Otras incomodidades a considerar son la duración de las entrevistas y cuestionarios.

Todos los psiquiatras, psicólogos y enfermeras del Programa de Trastornos Bipolares del Hospital Clínic i Provincial de Barcelona son personal debidamente entrenado y con la experiencia suficiente para reducir estos riesgos e incomodidades.

D. CONFIDENCIALIDAD

El Hospital Clínic de Barcelona, con CIF 0802070C, como responsable del tratamiento de sus datos, le informa que el tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustará al cumplimiento del Reglamento UE 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en cuanto al tratamiento de datos personales y la libre circulación de datos y a la Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y Garantía de los derechos digitales.

Los datos recogidos para este estudio se recogerán identificados únicamente mediante un código, por lo que no se incluirá ningún tipo de información que permita identificar a los participantes. Sólo el médico del estudio y sus colaboradores con un permiso específico podrán relacionar sus datos recogidos en el estudio con su historia clínica.

Su identidad no estará al alcance de ninguna otra persona a excepción de una urgencia médica o requerimiento legal. Podrán tener acceso a su información personal identificada, las autoridades sanitarias, el Comité de Ética de Investigación y personal autorizado por el promotor del estudio, cuando sea necesario para comprobar datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de acuerdo a la legislación vigente.

Sólo se cederán a terceros y a otros países los datos codificados, que en ningún caso contendrán información que pueda identificar al participante directamente (como nombre y apellidos, iniciales, dirección, número de la seguridad social, etc.). En el supuesto de que se produjera esta cesión, sería para la misma finalidad del estudio descrito y garantizando la confidencialidad.

Si se realizara una transferencia de datos codificados fuera de la UE, ya sea a entidades relacionadas con el centro hospitalario donde usted participa, a prestadores de servicios o a investigadores que colaboren con su

médico, sus datos quedarán protegidos por salvaguardas como contratos u otros mecanismos establecidos por las autoridades de protección de datos.

Además de los derechos que ya contemplaba la legislación anterior (acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, supresión en el nuevo Reglamento) ahora también puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar estos derechos, o si desea saber más sobre confidencialidad, deberán dirigirse al investigador principal del estudio o al Delegado de Protección de Datos del Hospital Clínic de Barcelona a través de protecciodades@clinic.cat. Asimismo tienen derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho/a.

Los datos ya recogidos no se pueden eliminar aunque usted abandone el estudio, para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales y los requisitos de autorización de medicamentos. Pero no se recogerán nuevos datos si usted decide dejar de participar.

El Investigador y el Promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 4 años tras su finalización. Posteriormente, la información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de su salud y por el promotor para otros fines de investigación científica si el paciente hubiera otorgado su consentimiento para ello, y si así lo permite la ley y requisitos éticos aplicables.

Puede Ud realizar cualquier pregunta o duda en relación con el estudio. Los investigadores del estudio están a su disposición para contestarlas. Puede Ud encontrarlos: Dra. Susana Gomes da Costa o Dra Isabella Pacchiarotti, (932275400 ext 4097) Servicio de Psiquiatría y Psicología, Hospital Clínic, Villarroel 170. 08036 Barcelona.

E. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

Anexo: Hoja de Consentimiento informado

Hoja de Consentimiento de Participante

Título del estudio: **“Patrones de alimentación y su relación con la actividad física, el síndrome metabólico y el curso de la enfermedad en pacientes con Trastorno Bipolar.” Versión 2, 19 de junio de 2019**

Yo, *(nombre y apellidos del participante)*

- He leído la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con: *(nombre del investigador)*
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - Cuando quiera.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- De conformidad con lo que establece el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales., declaro haber sido informado de la existencia de un fichero o tratamiento de datos de carácter personal, de la finalidad de la recogida de éstos y de los destinatarios de la información.

Ante la presente información que el Responsable del Tratamiento me ha otorgado, y habiendo entendido ésta, ofrezco mi consentimiento al tratamiento de:

- ☐ Mis datos personales para llevar a cabo el proyecto de investigación.
- ☐ Mis datos personales para llevar a cabo proyectos de investigación afines al presente o de la misma área de investigación.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del participante

Firma del investigador

Fecha: ____/____/____

Fecha: ____/____/____

Deseo que me comuniquen la información derivada de la investigación que pueda ser relevante para mí salud:
☐ SI ☐ NO

Firma del participante

Firma del investigador

Fecha: ____/____/____

Fecha: ____/____/____

Anexo DSM: Criterios Diagnósticos para Episodios Afectivos

Criterios DSM-5 para el diagnóstico de episodio maníaco.

- A. Un período diferenciado durante el que el estado de ánimo es persistente y anormalmente elevado, expansivo o irritable, así como existe un aumento de la actividad o energía de forma anormal y persistente durante al menos 1 semana y presentes durante la mayor parte del día, casi cada día (o cualquier duración si la hospitalización es necesaria).
- B. Durante el periodo de alteración del estado de ánimo e incremento de la energía o la actividad, tres (o más) de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) están presentes en un nivel significativo y representan un cambio perceptible respecto al comportamiento habitual:
 - 1. autoestima exagerada o grandiosidad
 - 2. disminución de la necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado tras sólo 3 horas de sueño)
 - 3. más hablador de lo habitual o verborreico
 - 4. fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado
 - 5. distractibilidad (p. ej., la atención se desvía demasiado fácilmente hacia estímulos externos banales o irrelevantes) descrita u observada.
 - 6. aumento de la actividad intencionada (ya sea socialmente, en el trabajo, los estudios o sexualmente) o agitación psicomotora
 - 7. implicación excesiva en actividades que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves (p. ej., enzarzarse en compras irrefrenables, indiscreciones sexuales o inversiones económicas alocadas)
- C. La alteración del estado de ánimo es suficientemente grave como para provocar un deterioro laboral, social, o para necesitar hospitalización con el fin de prevenir los daños a uno mismo o a los demás, o hay síntomas psicóticos.
- D. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento u otro tratamiento) ni a una enfermedad médica (p. ej., hipertiroidismo).

Nota: Un episodio maníaco pleno que surge durante tratamiento antidepresivo (medicamentos, terapia electroconvulsiva) pero persiste en un nivel sindrómico pleno más allá de los efectos fisiológicos de ese tratamiento es evidencia suficiente para el diagnóstico de episodio maníaco y, por tanto, de un diagnóstico de trastorno bipolar tipo I.

Nota: Los criterios A-D constituyen un episodio maníaco. Al menos un episodio maníaco a lo largo de la vida se requiere para el diagnóstico de trastorno bipolar tipo I.

Criterios DSM-5 para episodio hipomaniaco.

- A. Un período diferenciado durante el que el estado de ánimo es persistente y anormalmente elevado, expansivo o irritable, así como existe un aumento de la actividad o energía de forma anormal y persistente durante al menos 4 días consecutivos y presentes durante la mayor parte del día, casi cada día.
- B. Durante el periodo de alteración del estado de ánimo e incremento de la energía y la actividad, han persistido tres (o más) de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) en un nivel significativo y representan un cambio perceptible respecto al comportamiento habitual:
 - 1. autoestima exagerada o grandiosidad
 - 2. disminución de la necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado tras sólo 3 horas de sueño)
 - 3. más hablador de lo habitual o verborreico
 - 4. fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado
 - 5. distractibilidad (p. ej., la atención se desvía demasiado fácilmente hacia estímulos externos banales o irrelevantes) descrita u observada.
 - 6. aumento de la actividad intencionada (ya sea socialmente, en el trabajo, los estudios o sexualmente) o agitación psicomotora
 - 7. implicación excesiva en actividades que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves (p. ej., enzarsarse en compras irrefrenables, indiscreciones sexuales o inversiones económicas alocadas)
- C. El episodio está asociado a un cambio inequívoco de la actividad que no es característico del sujeto cuando está asintomático.
- D. La alteración del estado de ánimo y el cambio de la actividad son observables por los demás.
- E. El episodio no es suficientemente grave como para provocar un deterioro laboral o social importante o para necesitar hospitalización. Si existen características psicóticas, el episodio por definición es maniaco.
- F. El episodio no es atribuible a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento u otro tratamiento).

Nota: Un episodio hipomaniaco pleno que surge durante tratamiento antidepresivo (medicación, terapia electroconvulsiva) pero persiste en un nivel sindrómico pleno más allá de los efectos fisiológicos de ese tratamiento es evidencia suficiente para el diagnóstico de episodio hipomaniaco. Sin embargo, se debe tomar cautela ya que uno o dos síntomas (particularmente incremento de irritabilidad, crispación, o agitación seguidos del tratamiento antidepresivo) no son suficientes para el diagnóstico de un episodio hipomaniaco ni necesariamente son indicativos de una diátesis bipolar.

Nota: Los criterios A-F constituyen un episodio hipomaniaco. Los episodios hipomaniacos son comunes en el trastorno bipolar tipo I pero no se requieren para el diagnóstico de trastorno bipolar tipo I.

Criterios DSM-5 para el episodio depresivo mayor.

A. Presencia de cinco (o más) de los siguientes síntomas durante un periodo de 2 semanas, que representan un cambio respecto a la actividad previa: uno de los síntomas debe ser 1. estado de ánimo depresivo o 2. pérdida de interés o de la capacidad para el placer:

1. estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día según lo indica el propio sujeto (p. ej. se siente triste o vacío) o la observación realizada por otros (p. ej. llanto).

Nota: En los niños y adolescentes el estado de ánimo puede ser irritable

2. disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día (según refiere el propio sujeto u observan los demás)
3. pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso (p. ej. un cambio de más del 5 % del peso corporal en 1 mes), o pérdida o aumento del apetito casi cada día.

Nota: En niños hay que valorar el fracaso en lograr los aumentos de peso esperables

4. insomnio o hipersomnia casi cada día
 5. agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día (observable por los demás, no meras sensaciones de inquietud o de estar enlentecido)
 6. fatiga o pérdida de energía casi cada día
 7. sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día (no los simples autorreproches o culpabilidad por el hecho de estar enfermo)
 8. disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día (ya sea una atribución subjetiva o una observación ajena)
 9. pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse
- B. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.
- C. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej. una droga, un medicamento) ni a una enfermedad médica (p. ej. hipotiroidismo).

Nota: Los criterios A-C representan un episodio depresivo mayor.

Nota: La respuesta a una pérdida significativa (luto, ruina financiera, pérdidas desde un desastre natural, enfermedad médica grave o incapacidad) puede conllevar un sentimiento de tristeza intensa, rumiación sobre la pérdida, insomnio, poco apetito y pérdida de peso anotados en los criterios A, pareciéndose a un episodio depresivo. Aunque estos síntomas pueden ser comprensibles o considerados apropiados en el contexto de una pérdida, la presencia de un episodio depresivo mayor añadido a la respuesta normal a una pérdida significativa debe ser valorada. Esta decisión de forma inevitable requiere ejercicio de juicio clínico basado en la historia individual y las normas culturales en la expresión de aflicción en el contexto de pérdida.

- D. Los síntomas no se explican mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, trastorno del espectro de la esquizofrenia especificado o inespecífico.
- E. Nunca ha presentado un episodio maníaco o hipomaníaco.

Nota: Esta exclusión no se aplica si los episodios con características similares a una hipomanía o manía están relacionadas con tóxicos o son atribuidas a los efectos fisiológicos de una condición médica.

Escala de Hamilton para la Depresión

1. HUMOR DEPRIMIDO (tristeza, depresión, desamparo, inutilidad) 0. Ausente 1. Estas sensaciones se indican sólo al ser preguntado 2. Estas sensaciones se relatan oral y espontáneamente 3. Sensaciones no comunicadas verbalmente (expresión facial, postura, voz y tendencia al llanto), anhedonia 4. El paciente manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal de forma espontánea, arreactividad	2. SENTIMIENTOS DE CULPA 0. Ausente 1. Se culpa a sí mismo, cree haber decepcionado a la gente 2. Ideas de culpabilidad, sentimiento de ser mala persona, de no merecer atención 3. La enfermedad actual es un castigo; meditación sobre errores; malas acciones o pecados del pasado; merece lo que padece 4. Ideas delirantes de culpa
3. SUICIDIO 0. Ausente 1. Le parece que la vida no merece la pena ser vivida 2. Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morirse 3. Ideas de suicidio o amenazas 4. Intentos de suicidio	4. INSOMNIO PRECOZ (si toma hipnóticos, puntúe 1) 0. Ausente 1. Tarda en dormir entre ½-1h (<3 noches/sem) 2. Tarda en dormir >1h (3 o más noches/sem)
5. INSOMNIO MEDIO (si toma hipnóticos y no puede evaluar, puntúe 1) 0. Ausente 1. Está inquieto durante la noche; si se despierta, tarda < 1 h en dormirse de nuevo (<3 noches/sem). 2. Está despierto durante la noche; se levanta de la cama (excepto evacuar, tomar medicación) (>3noches/sem).	6. INSOMNIO TARDÍO (si toma hipnóticos y no puede evaluar, puntúe 1) 0. Ausente 1. Se despierta antes de lo habitual (<2 h antes; <3 días/sem). 2. Se despierta ≥2 h antes de lo habitual (≥3 días seguidos/sem).
7. TRABAJO Y ACTIVIDADES (actividades, trabajo o aficiones) 0. Ausente 1. Ideas o sentimientos de incapacidad. Fatiga o debilidad relacionada con su actividad 2. Pérdida de interés en su actividad manifestado directamente por el enfermo o indirectamente por desatención, indecisión o vacilación 3. Tiempo dedicado a actividades o descenso de su eficacia y/o productividad; poca participación en actividades en sala de hospitalización 4. Dejó de trabajar por la presente enfermedad; no participa en actividades en sala de hospitalización	
8. INHIBICIÓN (lentitud de pensamiento y de palabra, empeoramiento de la concentración, actividad motora disminuida) 0. Ausente 1. Ligero retraso del diálogo (hipomimia, sentimientos embotados, facies inexpressiva) 2. Evidente retraso en el diálogo (voz monótona, gestos, pasos) 3. Diálogo difícil, lentitud de movimientos y al caminar 4. Estupor completo	9. AGITACIÓN 0. Ausente 1. "Juega" con las manos, cabellos, etc. 2. Se retuerce las manos; se muerde las uñas, los labios, se tira de los cabellos, etc. 3. No puede estar quieto; se levanta de la silla. 4. La entrevista se desarrolla "corriendo", con el paciente de un lado para otro, o quitándose la ropa, o arrancándose los cabellos
10. ANSIEDAD PSÍQUICA 0. No hay dificultad 1. Tensión subjetiva e irritabilidad 2. Preocupación por trivialidades 3. Actitud aprensiva aparente en la expresión o en el habla 4. Terrores expresados sin preguntarle	11. ANSIEDAD SOMÁTICA (GI, CV, resp, frec. urinaria, sudoración) 0. Ausente 1. 1 síntoma o >1 síntomas de un mismo sistema 2. Varios síntomas de distintos sistemas 3. Múltiples síntomas de varios sistemas simultáneamente 4. Numerosos síntomas persistentes e incapacitantes
12. SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES 0. Ninguno 1. Pérdida de apetito, pero come sin necesidad de estímulo; sensación de pesadez en el abdomen 2. Dificultad en comer si no se le insiste; solicita o necesita laxantes o medicación para sus síntomas gastrointestinales	13. SÍNTOMAS SOMÁTICOS GENERALES 0. Ninguno 1. Fatigabilidad, pérdida de energía; pesadez en extremidades, espalda, cabeza; algias en músculos, dorso, cabeza 2. Fatigabilidad y pérdida de energía la mayoría del tiempo, cualquier síntoma somático bien definido o expresado espontáneamente
14. SÍNTOMAS GENITALES 0. Ausentes 1. ↓libido; actividad sexual alterada (inconstante, poco intensa) 2. ↓completa de apetito sexual; impotencia o frigidez funcionales	15. HIPOCONDRIA 0. No la hay 1. Preocupado de sí mismo corporalmente 2. Preocupado por su salud 3. Se lamenta constantemente, solicita ayudas, etc. 4. Ideas delirantes hipocondríacas
16. PÉRDIDA DE PESO 0. Ausente 1. Probable pérdida de peso asociada a la enfermedad actual; pérdida >500 g/sem ó 2.5 Kg/año (sin dieta). 2. Pérdida de peso definida según el enfermo; >1 Kg/sem ó 4.5 Kg/año (sin dieta).	17. PÉRDIDA DE LA INSTROSPECCIÓN 0. Se da cuenta de que está deprimido y enfermo 1. Se da cuenta de su enfermedad, pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, infección viral, escaso descanso, etc. 2. Niega estar enfermo o el origen nervioso de su enfermedad.
TOTAL:	

Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

1. TRISTEZA OBSERVADA (abatimiento, melancolía, desesperación... que se refleja en la manera de hablar, la expresión facial y la postura. Evalúe el grado de incapacidad para animarse)	2. TRISTEZA DECLARADA POR EL PACIENTE (Representa un estado de ánimo depresivo que se siente, sin tener en cuenta si se refleja en la apariencia o no)
0. Sin tristeza 1. 2. Parece decaído/a pero se anima sin dificultad 3. 4. Parece triste y desgraciado/a la mayor parte del tiempo 5. 6. Parece siempre desgraciado/a. Extremadamente abatido/a	0. Tristeza esporádica según las circunstancias 1. 2. Triste o decaído/a, pero se anima sin dificultad 3. 4. Sentimientos generalizados de tristeza o melancolía. El estado de ánimo todavía se ve influido por circunstancias externas 5. 6. Abatimiento, desdicha o tristeza continuada o invariable
3. TENSIÓN INTERNA (sentimientos de malestar mal definido, irritabilidad, confusión interna y tensión mental hasta llegar al pánico, terror o angustia)	4. SUEÑO REDUCIDO
0. Apacible. Sólo tensión interna pasajera 1. 2. Sentimientos ocasionales de nerviosismo y malestar indefinido 3. 4. Sentimientos continuados de tensión interna o pánico intermitente que el sujeto sólo puede dominar con alguna dificultad 5. 6. Terror o angustia tenaz. Pánico irresistible	0. Duerme como siempre 1. 2. Ligeras dificultades para dormirse o sueño ligeramente reducido, sueño ligero o perturbado 3. 4. Sueño reducido o interrumpido durante al menos 2 h 5. 6. Menos de 2 o 3 h de sueño
5. APETITO REDUCIDO	6. DIFICULTADES PARA CONCENTRARSE
0. Apetito normal o aumentado 1. 2. Apetito ligeramente reducido 3. 4. Sin apetito. La comida es insípida 5. 6. Necesita persuasión para comer algo	0. Ninguna dificultad para concentrarse 1. 2. Dificultades ocasionales para centrar los pensamientos 3. 4. Dificultades para concentrarse y seguir una idea que reduce la capacidad de leer o mantener una conversación 5. 6. Incapaz de leer o mantener una conversación si no es con gran dificultad
7. LASITUD (Representa la dificultad para empezar algo o la lentitud para iniciar y realizar las actividades diarias)	8. INCAPACIDAD PARA SENTIR
0. Casi sin dificultad para empezar algo. Sin apatía 1. 2. Dificultades para empezar actividades 3. 4. Dificultades para empezar actividades rutinarias sencillas que se llevan a cabo con esfuerzo 5. 6. Lasitud total. Incapaz de hacer nada sin ayuda	0. Interés normal por el entorno y por otras personas 1. 2. Menor capacidad para disfrutar de las cosas que normalmente le interesan 3. 4. Pérdida de interés por el entorno. Pérdida de sentimientos respecto a los amigos y conocidos 5. 6. La experiencia de estar emocionalmente paralizado, incapacidad para sentir enfado, pena o placer y una total o incluso dolorosa falta de sentimientos hacia los parientes próximos y amigo
9. PENSAMIENTOS PESIMISTAS (culpabilidad, inferioridad, autorreproche, pecado, remordimiento, ruina)	10. PENSAMIENTOS SUICIDAS (Los intentos de suicidio en sí no deberían influir en la evaluación)
0. Sin pensamientos pesimistas 1. 2. Ideas variables de fracaso, autorreproche o autodesprecio 3. 4. Autoacusaciones persistentes o ideas definidas, pero aún racionales, de culpabilidad o pecado. Cada vez más pesimista respecto al futuro 5. 6. Alucinaciones de ruina, remordimiento o pecado irredimible. Autoacusaciones que son absurdas e inquebrantables	0. Disfruta de la vida o la acepta tal como viene 1. 2. Cansado de vivir. Sólo pensamientos suicidas pasajeros 3. 4. Probablemente estaría mejor muerto/a. Los pensamientos suicidas son habituales, y se considera el suicidio como una posible solución, pero sin ninguna intención o plan específico 5. 6. Planes explícitos de suicidio cuando se presente una oportunidad. Preparativos activos para el suicidio
TOTAL:	

ESCALA DE MANÍA DE YOUNG

1. EUFORIA	2. HIPERACTIVIDAD
0. Ausente 1. Posible o moderada, sólo cuando se le pregunta 2. Clara aunque subjetiva y apropiada al contenido: optimista, seguro de sí mismo, alegre 3. Elevada e inapropiada 4. Eufórico; risa inadecuada; canto	0. Ausente 1. Subjetivamente aumentada 2. Vigoroso, hipergestual 3. Energía excesiva, hiperactividad fluctuante, inquietud (puede ser calmado) 4. Agitación o hiperactividad constante (no puede ser calmado)
3. IMPULSO SEXUAL	4. SUEÑO
0. Normal; no aumentado 1. Posible o moderadamente aumentado 2. Claro aumento al preguntar 3. Espontáneamente referido como elevado, contenido sexual del discurso, preocupación por temas sexuales 4. Actos o incitaciones sexuales evidentes (hacia pacientes, personal o entrevistador)	0. No reducido 1. Disminución <1 h 2. Disminución >1 h 3. Refiere disminución de la necesidad de dormir 4. Niega necesidad de dormir
5. IRRITABILIDAD	6. EXPRESIÓN VERBAL
0. Ausente 2. Subjetivamente aumentada 4. Irritabilidad fluctuante durante la entrevista, episodios recientes de rabia o enfado 6. Predominantemente irritable durante la entrevista, brusco y cortante 8. Hostil, no colaborador, entrevista imposible	0. No aumentada 2. Sensación de locuacidad 4. Aumentada de forma fluctuante, verborrea ocasional 6. Claramente aumentada en ritmo y cantidad, difícil de interrumpir, intrusiva 8. Verborrea interrumpible y continua
7. TRAST. DEL LENGUAJE Y DEL CURSO DEL PENSAMIENTO	8. CONTENIDO DEL PENSAMIENTO
0. Ausentes 1. Circunstancialidad, distraibilidad moderada, aceleración del pensamiento 2. Distraibilidad, descarrilamiento, taquipsiquia. 3. Fuga de ideas, tangencialidad, discurso difícil de ser seguido, rimas, ecolalia 4. Incoherencia, comunicación imposible	0. Normal 2. Planes discutibles, nuevos intereses 4. Proyectos especiales, misticismo 6. Ideas grandiosas o paranoides, ideas de referencia 8. Delirios, alucinaciones
9. CONDUCTAS AGRESIVAS	10. APARIENCIA
0. Ausente, colaborador 2. Sarcástico, enfático, lacónico 4. Querulante, pone en guardia 6. Amenaza al entrevistador, grita, entrevista difícil 8. Agresivo, destructivo, entrevista imposible	0. Higiene e indumentaria apropiadas 1. Ligeramente descuidado 2. Mal arreglado, moderadamente despeinado, indumentaria sobrecargada 3. Despeinado, semidesnudo, maquillaje llamativo 4. Completamente desaseado, adornado/a, indumentaria bizarra
11. CONSCIENCIA DE ENFERMEDAD	TOTAL:
0. Presente, admite la enfermedad, acepta tratamiento 1. Refiere posible enfermedad 2. Admite cambio de conducta, pero niega enfermedad 3. Admite posible cambio de conducta, pero niega enfermedad 4. Niega cualquier cambio de conducta	

PRUEBA BREVE DEL EVALUACIÓN DEL FUNCIONAMIENTO (FAST)

AUTONOMIA				
1. Encargarse de las tareas de la casa	(0)	(1)	(2)	(3)
2. Vivir solo	(0)	(1)	(2)	(3)
3. Hacer la compra	(0)	(1)	(2)	(3)
4. Cuidar de si mismo (aspecto fisico, higiene...)	(0)	(1)	(2)	(3)
FUNCIONAMIENTO LABORAL				
5. Realizar un trabajo remunerado	(0)	(1)	(2)	(3)
6. Acabar las tareas tan rápido como era necesario	(0)	(1)	(2)	(3)
7. Trabajar en lo que estudió	(0)	(1)	(2)	(3)
8. Cobrar de acuerdo con el puesto que ocupa	(0)	(1)	(2)	(3)
9. Alcanzar el rendimiento previsto por la empresa	(0)	(1)	(2)	(3)
FUNCIONAMIENTO COGNITIVO				
10. Concentrarse en la lectura, película	(0)	(1)	(2)	(3)
11. Hacer cálculos mentales	(0)	(1)	(2)	(3)
12. Resolver adecuadamente un problema	(0)	(1)	(2)	(3)
13. Recordar el nombre de gente nueva	(0)	(1)	(2)	(3)
14. Aprender una nueva información	(0)	(1)	(2)	(3)
FINANZAS				
15. Manejar el propio dinero	(0)	(1)	(2)	(3)
16. 16. Hacer compras equilibradas	(0)	(1)	(2)	(3)
RELACIONES INTERPERSONALES				
17. Mantener una amistad	(0)	(1)	(2)	(3)
18. Participar en actividades sociales	(0)	(1)	(2)	(3)
19. Llevarse bien con personas cercanas	(0)	(1)	(2)	(3)
20. Convivencia familiar	(0)	(1)	(2)	(3)
21. Relaciones sexuales satisfactorias	(0)	(1)	(2)	(3)
22. Capaz de defender los propios intereses	(0)	(1)	(2)	(3)
OCIO				
23. Practicar deporte o ejercicio	(0)	(1)	(2)	(3)
24. Tener una afición	(0)	(1)	(2)	(3)
Total				
Tiempo: min				

WHO (FIVE) WELL BEING INDEX

<i>Durante las últimas dos semanas:</i>	Todo el tiempo	La mayor parte del tiempo	Más de la mitad del tiempo	Menos de la mitad del tiempo	De vez en cuando	Nunca
1. Me he sentido alegre y de buen humor	5	4	3	2	1	0
2. Me he sentido tranquilo y relajado	5	4	3	2	1	0
3. Me he sentido activo y enérgico	5	4	3	2	1	0
4. Me he despertado fresco y descansado	5	4	3	2	1	0
5. Mi vida cotidiana ha estado llena de cosas que me interesan	5	4	3	2	1	0

WHO (Five) Well Being Index (1998 version)

OMS (cinco) Índice de Bienestar (versión 1998)

Por favor, indique para cada una de las cinco afirmaciones cual define mejor como se ha sentido usted durante la últimas dos semanas. Observe que cifras mayores significan mayor bienestar. Ejemplo: Si se ha sentido alegre y de buen humor más de la mitad del tiempo durante las últimas dos semanas, marque una cruz en el recuadro con el número 3 en la esquina superior derecha.

Instrucciones de puntuación. Para calcular la puntuación, sume las cifras en la esquina superior derecha de los recuadros que usted marcó y multiplique la suma por cuatro. Usted habrá obtenido una puntuación entre 0 y 100. Mayor puntuación significa mayor bienestar. Interpretación: Se recomienda administrar "The Major Depression (ICD-10) Inventory" si la primera puntuación calculada es menor que 13 o si las respuestas del paciente oscilan entre 0 y 1 en cualquiera de las afirmaciones citadas. Una puntuación menor que 13 indica bajo bienestar y es un indicador para la aplicación del test de depresión (ICD-10). Cambios en el

monitoreo: Para poder monitorear posibles cambios en el bienestar se usa la puntuación porcentual. Una diferencia de 10% indica un cambio significativo (ref. John Ware, 1996).

Escala para las Alteraciones de la Conducta Alimentaria en Trastorno Bipolar (Bipolar Eating Disorder Scale, BEDS).

Adaptada y validada por Torrent C, Vieta E et al.

BARCELONA BIPOLAR EATING DISORDER SCALE				
	0	1	2	3
1.- ¿Tiene dificultad en seguir los horarios de las diferentes comidas de forma regular sin saltarse ninguna?				
2.- ¿Cree que su estado de ánimo le influye en tener más o menos apetito?				
3.- ¿Alguna vez se ha levantado durante la noche con la necesidad de comer?				
4.- ¿Le cuesta parar de comer siempre que se lo propone, aunque esté lleno?				
5.- ¿Cuándo se siente deprimido/a tiene tendencia a comer más?				
6.- ¿Si se encuentra eufórico/a le cambia el apetito?				
7.- ¿A veces realiza atracones de comida con la sensación de no poder para de comer?				

8.- ¿Diría que tiene tendencia a comer cosas dulces?				
9.- ¿Considera que habitualmente tiene demasiado apetito y come en exceso?				
10.- ¿Tiene tendencia a picar entre comidas?				
TOTAL				

CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA IPAQ

Estamos interesados en averiguar acerca de los tipos de actividad física que hace la gente en su vida cotidiana. Las preguntas se referirán al tiempo que usted destinó a estar físicamente activo en los últimos 7 días. Por favor responda a cada pregunta aún si no se considera una persona activa. Por favor, piense acerca de las actividades que realiza en su trabajo, en las tareas domésticas o en el jardín, en sus desplazamientos, en el tiempo libre, el ejercicio o el deporte.

Piense en todas las actividades INTENSAS que usted realizó en los últimos 7 días. Las actividades físicas intensas se refieren a aquellas que implican un esfuerzo físico intenso y que lo hacen respirar mucho más intensamente que lo normal. Piense solo en aquellas actividades físicas que realizó durante por lo menos 10 minutos seguidos.

1. Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos realizó actividades físicas intensas tales como levantar cargas pesadas, cavar, hacer ejercicios aeróbicos o pedalear en bicicleta de forma intensa?
 ____ días por semana O Ninguna actividad física intensa → Vaya a la pregunta 3

2. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física intensa en uno de esos días?
 ____ horas por día ____ minutos por día O No sabe / No está seguro

Piense en todas las actividades MODERADAS que usted realizó en los últimos 7 días. Las actividades moderadas son aquellas que requieren un esfuerzo físico moderado que lo hace respirar algo más intensamente que lo normal. Piense solo en aquellas actividades físicas que realizó durante por lo menos 10 minutos seguidos.

3. Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos días hizo actividades físicas moderadas como transportar pesos livianos, pedalear en bicicleta a velocidad normal o jugar dobles a tenis? No incluya caminar.
 ____ días por semana O Ninguna actividad física moderada → Vaya a la pregunta 5

4. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física moderada en uno de esos días?
 ____ horas por día ____ minutos por día O No sabe / No está seguro

Piense en el tiempo que usted dedicó a CAMINAR en los últimos 7 días. Esto incluye caminar en el trabajo o en la casa, para trasladarse de un lugar a otro, o cualquier otra caminata que usted podría hacer solamente para la recreación, el deporte, el ejercicio o el ocio.

5. Durante los últimos 7 días, ¿En cuántos caminó por lo menos 10 minutos seguidos?
 ____ días por semana O Ninguna caminata → Vaya a la pregunta 7

6. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a caminar en uno de esos días?

____ horas por día ____ minutos por día O No sabe / No está seguro
La última pregunta es acerca del tiempo que pasó usted SENTADO durante los días laborables de los últimos 7 días. Esto incluye el tiempo dedicado al trabajo, en la casa, en una clase, y durante el tiempo libre. Puede incluir el tiempo que pasó sentado ante un escritorio, visitando amigos, leyendo, viajando en automóvil o autobús, sentado o recostado mirando la televisión.

7. Durante los últimos 7 días ¿cuánto tiempo pasó sentado durante un día hábil?

____ horas por día ____ minutos por día O No sabe / No está seguro

CUESTIONARIO DE ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRANEA.

1. ¿Usa usted el aceite de oliva como principal grasa para cocinar?

Si ☐ No ☐

2. ¿Cuánto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, el de las comidas fuera de casa, las ensaladas, etc.)?

Dos o más cucharadas ☐ Menos de dos cucharadas ☐

3. ¿Cuántas raciones de verdura u hortalizas consume al día (las guarniciones o acompañamientos contabilizan como ½ ración)?

Dos o más al día (al menos una de ellas en ensaladas o crudas) ☐ Menos de dos raciones ☐

4. ¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día?

Tres o más al día ☐ Menos de tres ☐

5. ¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día (una ración equivale a 100-150 gr)?

Menos de una al día ☐ Más de una ración ☐

6. ¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día (una porción individual equivale a 12 gr)?

Menos de una al día ☐ Más de una ración ☐

7. ¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día?

Menos de una al día ☐ Más de una ☐

8. ¿Bebe vino? ¿Cuánto consume a la semana?

Tres o más vasos por semana punto ☐

Menos de tres a la semana ☐

9. ¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana (1 ración o plato equivale a 150gr)?

Tres o más por semana ☐ Menos de tres a la semana ☐

10. ¿Cuántas raciones de pescado o mariscos consume a la semana (un plato, pieza o ración equivale a 100-150 gr de pescado ó 4-5 piezas de marisco)?

Tres o más por semana ☐ Menos de tres a la semana ☐

11. ¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulces o pasteles a la semana?

Menos de tres por semana ☐ Menos de tres a la semana ☐

12. ¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana (una ración equivale a 30 gr)?

Una o más por semana ☐ Menos de una a la semana ☐

13. ¿Consume preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas (carne de pollo: una pieza o ración equivale a 100-150 gr)?

Si ☐ No ☐

14. ¿Cuántas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, el arroz u otros platos aderezados con una salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)?

Dos o más por semana ☐ Menos de dos a la semana ☐

